

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie  
(Direktor Prof. Dr. med. Martin Schrappe)  
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,  
an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

# ZUR EIGNUNG DER SCHWARTZ-FORMEL IN DER PÄDIATRISCHEN ONKOLOGIE

## INAUGURALDISSERTATION

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität Kiel

vorgelegt von  
Isabel Havermann  
aus Ostercappeln

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Claviez, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Valerius, Klinik für Innere Medizin IV

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.:

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>2</b>
2.1.	Studienplanung	2
2.2.	Patientenkollektiv	3
2.2.1.	Einschlusskriterien	3
2.2.2.	Ausschlusskriterien	3
2.3.	Methoden	4
2.4.	Grundlagen der BIA	7
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>10</b>
3.1.	Patientenkollektiv	10
3.2.	Kreatininkonzentrationen	12
3.3.	Körperimpedanzanalyse	14
3.4.	Verlauf der Nierenfunktion	16
3.4.1.	Sammelurinclearance	16
3.4.2.	Schwartz-Formel zur Abschätzung der GFR	16
3.4.3.	Vergleich von Sammelurinclearance und der Schwartz-Formel	17
3.5.	Patientenkollektiv-spezifische Konstante k	20
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>25</b>
4.1.	Methodenkritik	25
4.1.1.	Beurteilung des Patientenkollektivs	25
4.1.2.	Beurteilung der Methoden	26
4.2.	Wertung der vorliegenden Ergebnisse	27
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>37</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
BCM	Body Cell Mass (Körperzellmasse)
BCW	Body Cell Water (Körperwasser)
BF	Body Fat (Körperfettmasse)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
Cs	anhand der Schwartz-Formel geschätzte GFR
Cu	urinabhängige Kreatininclearance
ECW	Extra Cellular Water (extrazelluläres Wasser)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
L	Körperlänge
LBM	Lean Body Mass (Magermasse)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NHL	Non Hodgkin Lymphom
Pcr	Plasmakreatininkonzentration
TBW	Total Body Water (Gesamtkörperwasser)
U(Krea)	Kreatininkonzentration im Urin
V	Urinzeitvolumen

# 1 Einleitung und Fragestellung

Die Behandlung von pädiatrischen Patienten in der Onkologie wurde in den letzten 20 Jahren stetig verbessert. So schrieb das deutsche Ärzteblatt 2002: „Kinder mit Krebserkrankungen haben heute eine Heilungschance von mehr als 75 Prozent“ [1].

Besonders die einheitliche Behandlung der krebskranken Kinder im Rahmen von erkrankungsspezifischen, standardisierten Therapieoptimierungsstudien hat großen Anteil an der kontinuierlichen Prognoseverbesserung [2]. Wesentlich ist hier die Behandlung mit maximal hohen Zytostatikadosierungen. Um potentiell toxischen Nebenwirkungen vorzubeugen, ist daher die Überwachung wichtiger Organfunktionen von enormer Wichtigkeit. Besonders die Kontrolle der Nierenfunktion ist obligat, denn bei eingeschränkter renaler Funktion kumulieren die toxischen Substanzen und erhöhen das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen.

Die Therapieprotokolle schreiben daher vor, zu Beginn eines jeden Chemotherapiezyklus die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu bestimmen. Üblich ist hier die Berechnung der endogenen Kreatininclearance. Jedoch ist die dazu notwendige 24-stündige Urinsammlung aufwendig und für viele Kinder belastend. Zur vereinfachten Abschätzung der Nierenfunktion haben Schwartz et al. 1987 [3] eine für die Kinderheilkunde gültige Formel zur Abschätzung der GFR veröffentlicht:

$$GFR = k \times L / P_{cr} \text{ [ml/min]}.$$

Eine Konstante  $k$  und die Körperlänge des Patienten ersetzen hierbei das Produkt aus Kreatininkonzentration im Urin ( $U$ ) und Urinminutenvolumen ( $V$ ) der klassischen Formel zur Bestimmung der Kreatininclearance ( $C$ )

$$C = U \times V / P_{cr} \text{ [ml/min]}.$$

Die Konstante  $k$  berücksichtigt also die Muskelmasse und, abhängig vom Alter, das Geschlecht. Unter der Annahme eines konstanten Muskelstoffwechsels ist nach Schwartz et al. für Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren, sowie für Mädchen und junge Frauen von 13 bis 21 Jahren  $k = 0,55$  zu wählen. Für Jungen ab dem 13. Lebensjahr gibt Schwartz  $k = 0,70$  an. Das steady-state des Muskelstoffwechsels des Patienten ist also Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit der Schwartz-Formel. Denn nimmt die Plasmakreatininkonzentration zu, so wird der Nenner in der o.g. Formel größer und somit ergibt sich in der Folge eine geringer berechnete GFR.

Jedoch ist bei Patienten mit einer konsumierenden Erkrankung, zum Beispiel bei malignen Tumoren, die zusätzlich eine antiproliferative Chemotherapie erhalten, prinzipiell nicht von einem konstanten Muskelstoffwechsel auszugehen. Ein vermehrter Zerfall von Muskelgewebe mit folglich steigenden Plasmakreatininkonzentrationen wäre denkbar, so dass damit die Anwendbarkeit der Schwartz-Formel in Frage zu stellen ist. Bei Verwendung dieser Formel mit erkrankungs- und therapiebedingt erhöhten Kreatininwerten, würde durch die Schwartz-Formel eine reduzierte GFR geschätzt und dadurch fälschlicherweise eine eingeschränkte Nierenfunktion angenommen werden. Folglich würde dann eine Reduktion der Chemotherapiedosis stattfinden, die sich möglicherweise negativ auf die Heilungschancen auswirken könnte.

In der vorgelegten Arbeit soll daher überprüft werden, ob die Schwartz-Formel in der pädiatrischen Onkologie bei zytotoxischer Chemotherapie eine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion ist.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studienplanung**

Die oben formulierte Frage sollte im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie, auf der Station für Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, beantwortet werden. Studienteilnehmer waren Kinder, bei denen aufgrund einer malignen Grunderkrankung im Rahmen eines erkrankungsspezifischen Studientherapieprotokolls eine Polychemotherapie durchgeführt wurde.

Zur Beurteilung von Muskelstoffwechseländerungen unter laufender Chemotherapie erfolgte therapiebegleitend, stets zu Zyklusbeginn, die Messung der Plasmakreatininkonzentration und parallel dazu sollte die Entwicklung der Muskelmasse mit Hilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) gemessen werden.

Die Filtrationsrate wurde durch Bestimmung der Kreatininclearance auf der Basis einer 24-stündigen Urinsammlung (Cu) sowie durch Abschätzung mit Hilfe der Schwartz-Formel (Cs) dokumentiert. Dadurch kann der Verlauf der Filtrationsrate unter laufender Chemotherapie beurteilt werden, außerdem sollten die Werte beider Verfahren direkt miteinander verglichen werden.

## **2.2. Patientenkollektiv**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die aufgrund einer neu aufgetretenen, malignen Grunderkrankung eine Polychemotherapie erhielten. Anlehnend an die Einteilung in geschlechts- und altersspezifische Gruppen in den Arbeiten von Schwartz et al., erfolgte in dieser Studie eine Einteilung in 2 Gruppen: alle Mädchen und die Jungen bis zum Alter von 12 Jahren wurden der Gruppe 1 zugeteilt. Alle Jungen älter als 12 Jahre waren der Gruppe 2 zugehörig.

### **2.2.1. Einschlusskriterien**

In die Studie wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen eines standardisierten Studientherapieprotokolls eine regelmäßige Nierenfunktionskontrolle vorgeschrieben war.

Nach Aufklärung über die geplanten Untersuchungen und den Studienverlauf, wurden die Eltern und Patienten um Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gebeten.

### **2.2.2. Ausschlusskriterien**

Von der Studie wurden die Patienten ausgeschlossen, die aufgrund besonderer Schwere der Erkrankung nicht in der Lage waren an der Studie teilzunehmen, z.B. diejenigen, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung durchgeführt wurde. Kinder, bei denen eine adäquate Urinsammlung nicht sicher gewährleistet war, wurden nicht in die Studien eingeschlossen. Auch mussten im Verlauf die Studienteilnehmer ausgeschlossen werden, bei denen aufgrund mangelnder Compliance eine regelmäßige und korrekte Urinsammlung nicht gewährleistet war. Ebenfalls mussten die Kinder ausgeschlossen werden, die nicht in der Lage waren sich für die Dauer der Impedanzanalyse still und bewegungslos zu verhalten. Patienten, die aufgrund operativer oder strahlentherapeutischer Maßnahmen, bzw. mit nicht malignen Grunderkrankungen auf die Station aufgenommen worden waren, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

## **2.3. Methoden**

### **Studientherapieprotokolle**

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den aktuellen, krankheitsspezifischen Therapieoptimierungsstudien. Es wurden nur die Protokolle ausgewählt, die eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion vorschreiben. Die Wiederholung bzw. Abfolge der einzelnen Therapiezyklen erfolgte in der Regel nach einer Regenerationsphase von ca. 2-4 Wochen. Um die Therapie fortzusetzen, musste der Gesundheitszustand des Kindes Therapieprotokoll-spezifische Startkriterien erfüllen.

### **Bestimmung der Plasmakreatininkonzentration**

Im Rahmen der durch das Therapieprotokoll vorgeschriebenen Blutentnahme zu Beginn eines jeden Chemozyklus, wurde zur Bestimmung der Kreatininkonzentration der Serumkreatininwert im Labor angefordert.

### **Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)**

Zu Beginn eines jeden Therapiezyklus erfolgte die bioelektrische Impedanzanalyse sowie die Gewichts- und Körperlängenbestimmung. Die BIA wurde nur bei den Patienten durchgeführt, die sich vor und während der Messung still und bewegungsarm verhalten konnten. Die Messungen wurden zeitlich im Rahmen der Urinsammelperioden durchgeführt und jeweils unter standardisierter Vorgehensweise wiederholt:

Vor Beginn einer Impedanzanalyse mussten die Patienten bereits ca. 10 Minuten vor und auch während der Messung ruhig und flach im Bett liegen. Es wurde darauf geachtet, dass sich die Extremitäten nicht berührten. Die Messelektrode des Handgelenks wurde entlang einer gedachten Linie durch den Processus styloideus ulnae angebracht, die entsprechende Signalelektrode wurde auf einer gedachten Linie durch die Mitte der Grundgelenke von Mittel- und Zeigefinger aufgeklebt. Am Sprunggelenk wurde die Messelektrode auf einer Verbindungslinie durch die höchsten Punkte der Innen- und Außenknöchel angebracht und die jeweilige Signalelektrode musste entlang einer Linie durch die Mitte der Grundgelenke der zweiten und dritten Zehe aufgeklebt werden.



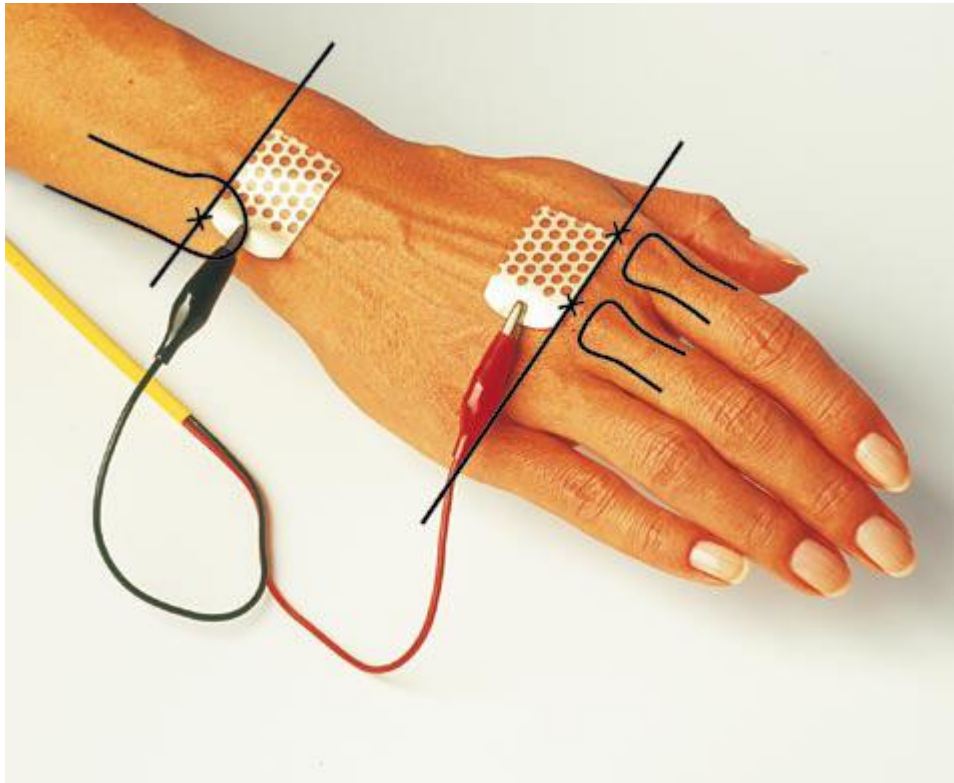


Abb.1: korrekte Platzierung der Elektroden an der oberen Extremität [4]

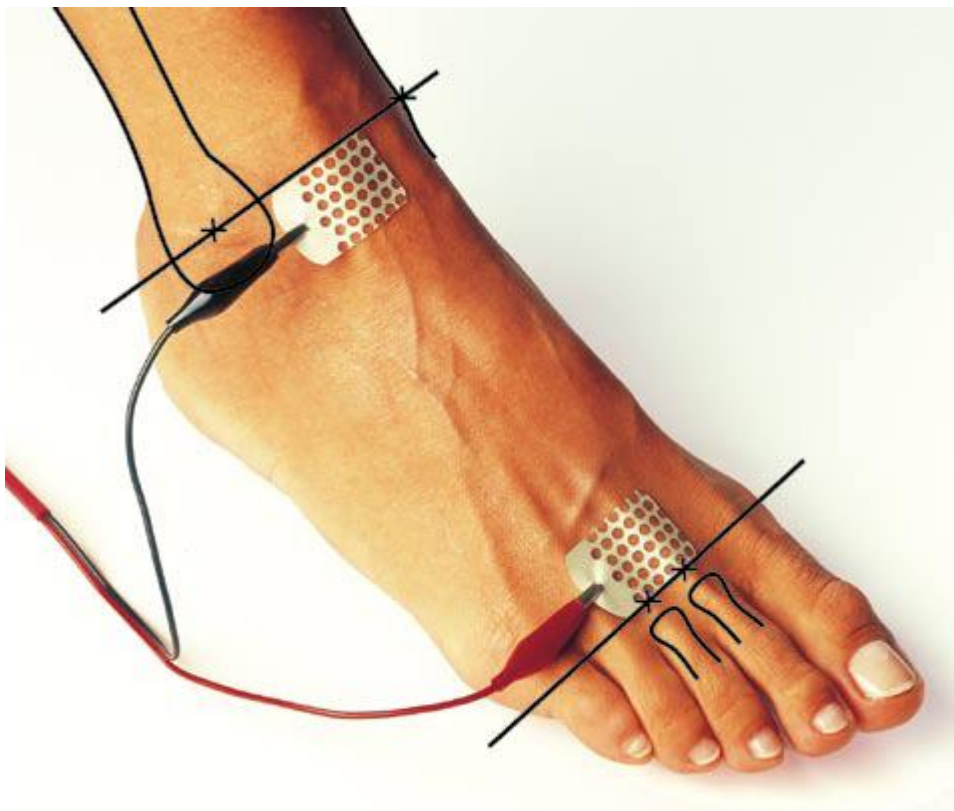


Abb.2: korrekte Platzierung der Elektroden an der unteren Extremität [4]

### **Bestimmung der glomerulären Filtration**

Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgte zum einen durch Berechnung der Kreatininclearance mittels Sammelurin (Cu) und zum anderen durch Abschätzung der Filtration mit Hilfe der Schwartz-Formel (Cs).

Zur Auswertung der Daten wurde eine Filtrationsleistung von  $> 90\text{ml/min}$  als Referenzwert herangezogen [6]. Bei Werten unterhalb des Referenzwertes wurde die Filtrationsleistung damit als eingeschränkt beurteilt.

### **24-Stunden-Sammelurin**

Zur Bestimmung der 24-Stunden-Kreatininclearance erfolgte vor jedem neuen Chemotherapiezyklus eine 24-stündige Urinsammlung. Für die korrekte Urinsammlung musste vor Sammelbeginn die Blase komplett entleert werden, entweder spontan oder durch Anlage eines Blasenverweilkatheters, der initial geleert wurde. Dann erfolgte die Urinsammlung in einen Urinsammelbehälter oder unter Verwendung eines Blasenverweilkatheters. Nach Ablauf der 24 Stunden musste die Blase nochmals vollständig entleert werden. Entsprechend der Vorgaben der Chemotherapieprotokolle erfolgte eine stationäre Urinsammlung immer dann, wenn eine Hydrierung des Patienten zu Beginn des nächsten Therapieblockes vorgesehen war. In dem Fall, dass ein Chemotherapieblock ohne stationären Vorlauf begonnen wurde, verlief die Sammelperiode zu Hause. Hierfür wurde vorab Sammelbehälter mit nach Hause gegeben.

### **Statistik**

Zur Veranschaulichung der gewonnenen Daten, dient die Angabe der Spannweite sowie des Medians und des oberen und unteren Quantils. Außerdem wird das 95%-Konfidenzintervall des Medians zur Veranschaulichung der Zusammenhänge bestimmt. Die graphische Darstellung erfolgt mit Box-Plot-Graphiken. Die Regressionsanalyse dient der Bestimmung neuer spezifischer Konstanten  $k$ . Um die Daten der BIA miteinander vergleichen zu können, wurden in dieser Studie die Werte der Magermasse prozentual zum Gesamtkörpergewicht berechnet, indem das Körpergewicht 100% beträgt und der prozentuale Fettmassenanteil abgezogen wurde.

## 2.4. Grundlagen der BIA

Da die bioelektrische Impedanzanalyse im klinischen Alltag nicht routinemäßig durchgeführt wird, soll im Folgenden näher auf diese Methode eingegangen werden:

Die BIA ermöglicht eine nicht-invasive Bestimmung von Körperzusammensetzung und Ernährungszustand und basiert auf dem Prinzip der Messung von spezifischen Leitfähigkeiten bzw. Widerstandsmessungen (Impedanz) unterschiedlicher Gewebetypen. Grundlage der Bioelektrischen Impedanzanalyse ist die Aufteilung der Körpermasse in verschiedene Kompartimente. Man unterscheidet zwischen Fettmasse und Magermasse (Lean Body Mass, LBM). In einem 3-Kompartiment-Modell erfolgt eine weitere Aufteilung der Magermasse in die Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM) und die extrazelluläre Masse (Extra Cellular Mass, ECM).

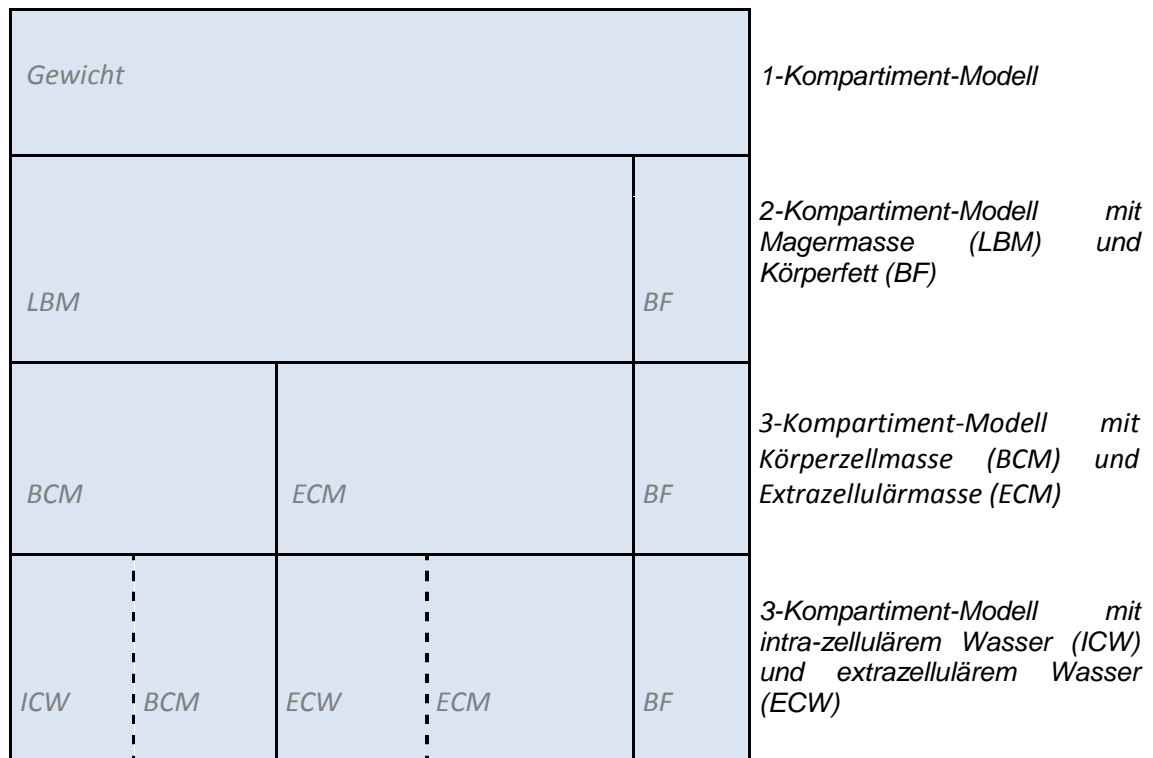


Abb. 3: graphische Darstellung der verschiedenen Körperkompartiment-Modelle [4]

Über vier Elektroden an den Extremitäten werden Wechselstromimpulse in den Körper geleitet. Gemessen wird der Spannungsabfall zwischen den Elektroden. Durch die phasensensitive Multifrequenzmessung gelingt einerseits die Unterteilung der Magermasse in Körperzellmasse und extrazelluläre Masse. Dadurch, dass die Frequenzen unterschiedliche Eigenschaften bezüglich ihres Eindringvermögens in die Zellen besitzen, erfolgt durch Verwendung verschiedener Frequenzen von 5, 50 und 100 kHz sowie Messung des

frequenzabhängigen Widerstandes (Impedanz) eine Differenzierung des Gesamtkörperwasser (TBW) in intra- und extrazelluläres Wasser. Somit kann mit Hilfe der phasensensitiven Multifrequenzanalyse eine Unterteilung der verschiedenen Körperkompartimente erfolgen [4], wobei im Kindesalter erst ab einem Alter von 15 Jahren eine Einteilung der Magermasse in BCM und ECM möglich ist. Bei Kindern im Alter von 3-15 Jahre werden zur Bewertung der Messwerte diese mit Perzentilen aus vorausgegangenen Untersuchungen mit der BIA verglichen. Verwendet wurde das Messgerät der Firma Data-Input GmbH in Darmstadt (BIA-Software Nutri Plus Version 5.1).

### **Magermasse (Lean Body Mass, LBM)**

Die Körpermasse, welche nicht Fettmasse ist, wird als Magermasse bezeichnet. Die Magermasse hat einen Wassergehalt von 73%. Die Magermasse wird aus dem Körperwasser errechnet auf der Grundlage:

$$\text{LBM} = \text{TBW} / 0,73$$

Die Magermasse wird aus physiologischen Gründen in die beiden folgenden Kompartimente Body Cell Mass und Extra Cellular Mass unterteilt.

### **Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM)**

Die Körperzellmasse BCM ist die Summe der sauerstoffverbrauchenden, kaliumreichen, glukoseoxidierenden Zellen. Die BCM umfasst die Zellen der Skelettmuskulatur, des Herzmuskels, der glatten Muskulatur, der inneren Organe, des Gastrointestinaltraktes, des Blutes, der Drüsen und des Nervensystems. Sie ist die zentrale Größe bei der Beurteilung des Ernährungszustandes eines Patienten, da sämtliche Stoffwechselarbeiten des Organismus innerhalb der Zellen der BCM geleistet werden. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Zellmasse des Organismus noch nicht ausgereift. Der Anteil der Zellmasse in der Magermasse ist meistens kleiner als 50%. Erst nach Abschluss des Längenwachstums differenzieren sich die Muskelzellen endgültig.

### **Extrazelluläre Masse (Extra Cellular Mass, ECM)**

Der Teil der Magermasse außerhalb der Zellen der BCM wird als Extrazelluläre Masse bezeichnet. Feste Bestandteile der ECM sind die bindegewebigen Strukturen Kollagen, Elastin, Haut, Sehnen, Faszien und Knochen. Der flüssige Anteil besteht aus Plasma, interstitiellem und transzellulärem Wasser. Als transzelluläres Wasser bezeichnet man Flüssigkeiten in Körperhöhlen.

**Körperfett (Body Fat, BF)**

Körperfett hat eine Dichte von  $0,9 \text{ g/cm}^3$ . Das Fett wirkt als Isolator für Wechselstrom. Fettzellen besitzen nicht die typischen Eigenschaften der Zellen der BCM und haben daher auch kaum kapazitiven Widerstand (Reactance). Die Fettmasse wird aus der Differenz von Magermasse und Körpergewicht berechnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von Dezember 2005 bis Oktober 2007 wurden insgesamt 22 Patienten, davon 6 Mädchen und 16 Jungen in die Studie aufgenommen.

##### Gruppe 1

In der Gruppe 1, der die Kinder bis 12 Jahre zugeteilt waren, befanden sich 14 Patienten, davon acht Jungen und sechs Mädchen. Der Altersmedian dieser Gruppe betrug 8,3 Jahre (Spannweite 3-11). Die Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Diagnosen und Therapieprotokolle der Studienteilnehmer in Gruppe 1 sowie Anzahl der Therapiezyklen. Insgesamt sieben Kinder waren an einer ALL erkrankt, drei Kinder an einem NHL, zwei Kinder an einem Osteosarkom und bei jeweils einem Patienten war ein Neuroblastom, bzw. ein Ewing-Sarkom diagnostiziert worden.

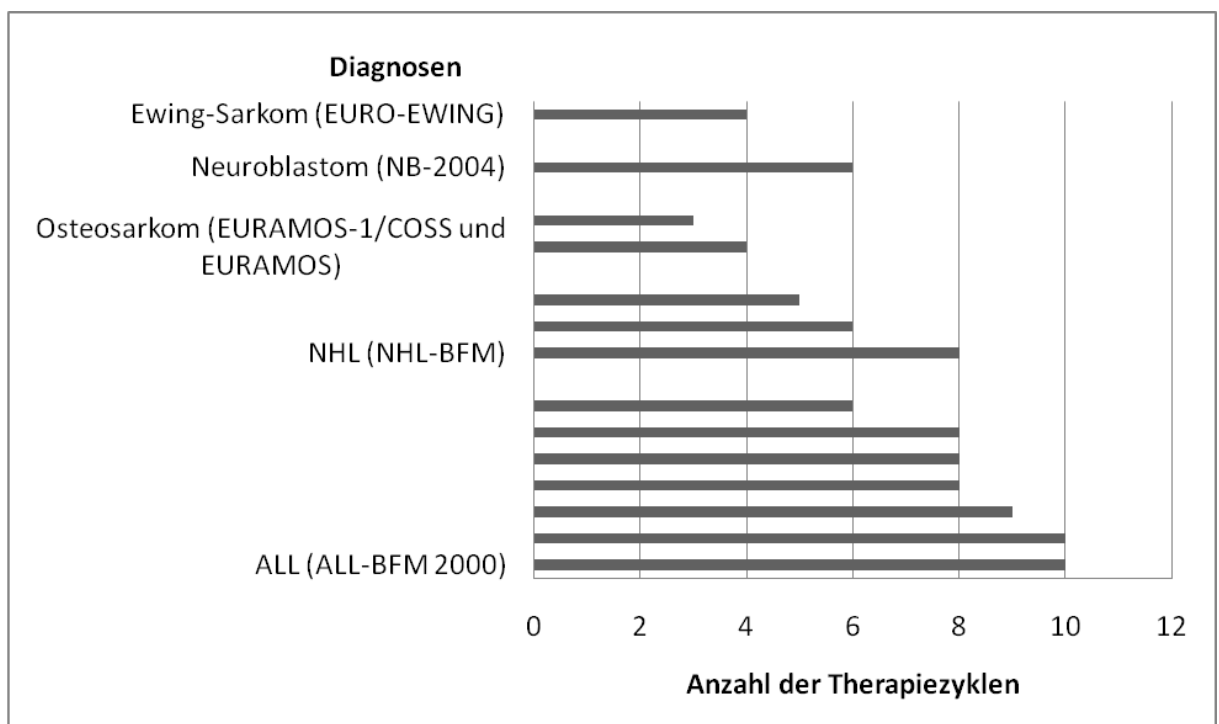


Abb. 4: Diagnosen und Anzahl der Chemotherapiezyklen in Gruppe 1 mit jeweiliger Nennung der Studentherapieprotokolle in Klammern.

## Gruppe 2

In der Gruppe 2 waren acht Jungen, der Altersmedian bei Diagnosestellung betrug 16 Jahre, Spannweite 12 bis 18 Jahre. Die Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Behandlungsdauer der Studienteilnehmer aufgegliedert nach Erkrankungen. Es wird ersichtlich, dass mit sechs verschiedenen Diagnosen bei acht Patienten ein großes Erkrankungsspektrum vorliegt. Lediglich an einer ALL waren mehrere Patienten erkrankt. Die unterschiedliche Anzahl der Therapiezyklen ist auf die unterschiedliche Erkrankungsschwere, bzw. auf die Einteilung der Patienten in unterschiedliche Therapiearme zurückzuführen.

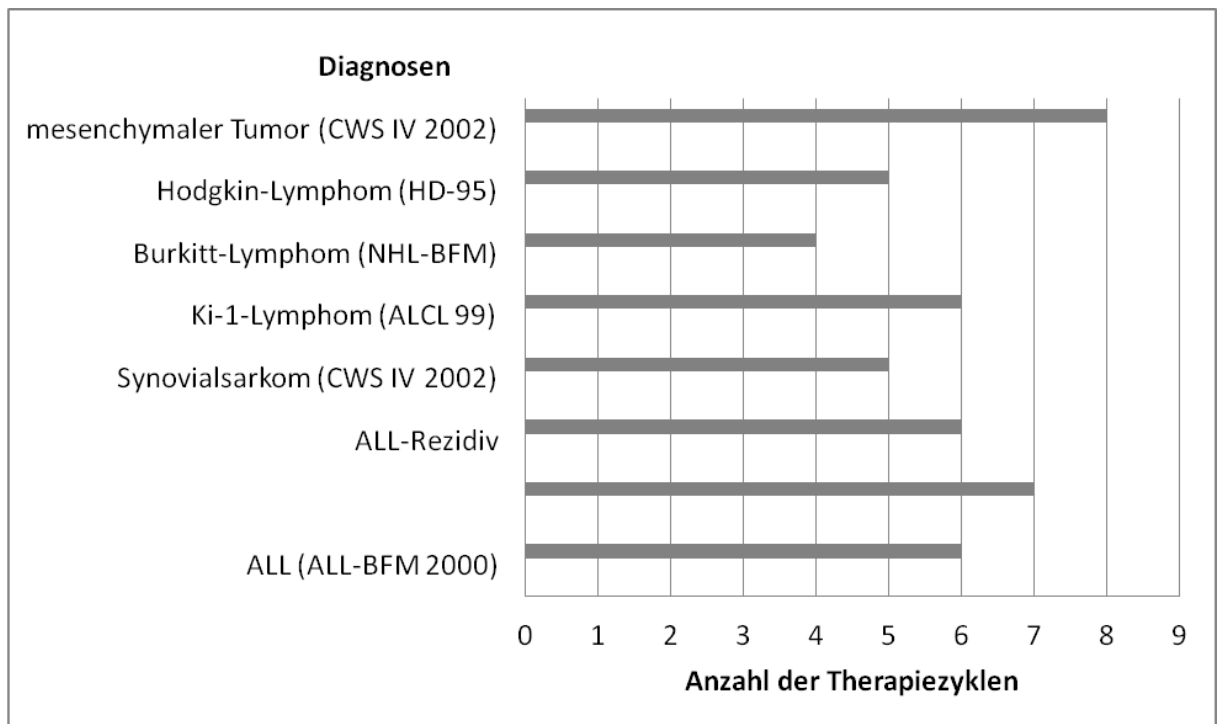


Abb. 5: Diagnosen und Anzahl der Chemotherapiezyklen in Gruppe 2 mit jeweiliger Nennung der Studientherapieprotokolle in Klammern.

### 3.2. Kreatininkonzentration

Vor jedem Chemotherapiezyklus erfolgte zur Berechnung der Kreatininclearance die Bestimmung der Kreatininkonzentration aus dem Plasma.

#### Gruppe 1

In Gruppe 1 haben 70 Kreatininkonzentrationsbestimmungen stattgefunden. Die Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Plasmakreatininkonzentration im gesamten Verlauf der Chemotherapie der Gruppe 1. Maximaler Beobachtungszeitraum waren 10 Therapiezyklen. Der Median für die Kreatininkonzentration vor den einzelnen Chemotherapiezyklen liegt zwischen minimal 0,32 mg/dl und maximal 0,47 mg/dl. Es gibt keine signifikanten Änderungen der Konzentrationen. Das obere und untere Ende der vertikalen schwarzen Linie markiert das Wertemaximum und -minimum, das obere und untere Ende der hellgelben Box markiert das obere und untere Quantil. Die Markierung in der Box repräsentiert den jeweiligen Median.

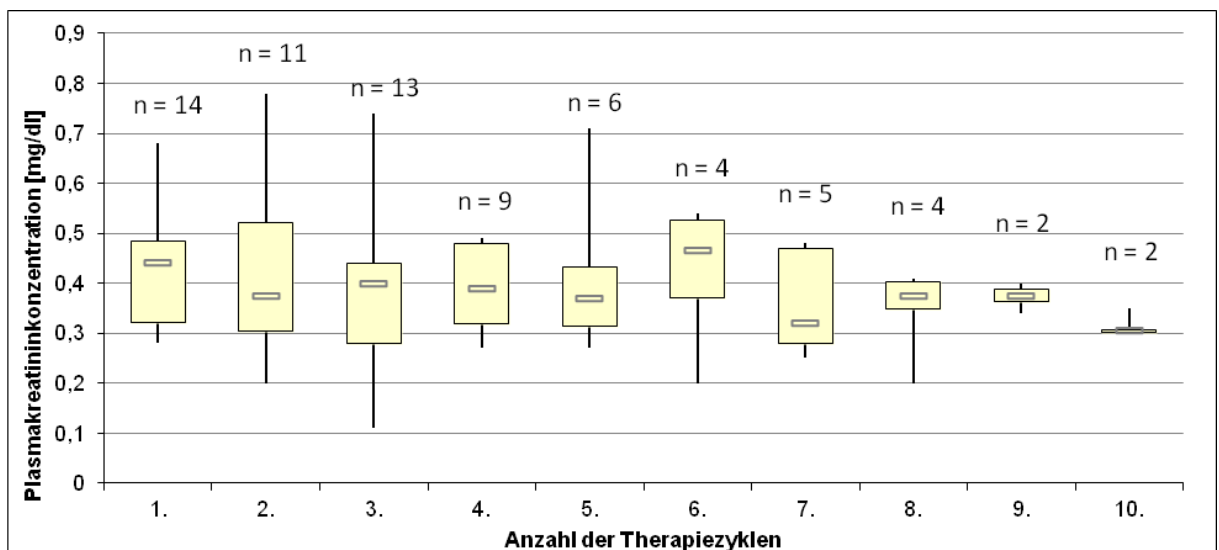


Abb.6: Verlauf der Plasmakreatininkonzentration in Gruppe 1.

Die Darstellung als Box-Plot veranschaulicht, dass sich die Plasmakreatininkonzentration im Verlauf nicht signifikant verändert.



## Gruppe 2

In Gruppe 2 haben 42 Messungen stattgefunden. Die Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Plasmakreatininkonzentration im Gesamtverlauf der Chemotherapie. Maximaler Beobachtungszeitraum waren 8 Therapiezyklen. Der Median für die Plasmakreatininkonzentration betrug 0,72 mg/dl vor Beginn des ersten Chemotherapiezyklus, mit einer Spannweite von maximal 1,87 mg/dl und minimal 0,57 mg/dl. Auch in dieser Gruppe ist ebenfalls keine signifikante Änderung der Plasmakreatininkonzentration im Verlauf der Chemotherapie zu beobachten, wie es auch in Abbildung 7 veranschaulicht ist. Im Vergleich zu Gruppe 1 wurden insgesamt höhere Plasmakreatininkonzentrationen gemessen.

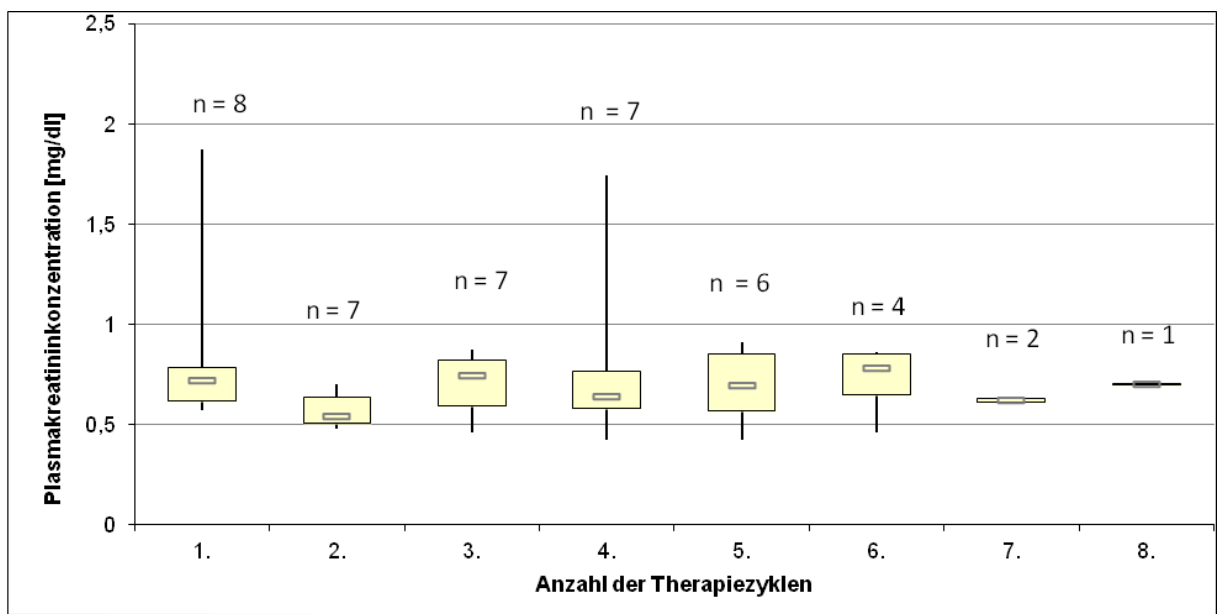


Abb.7: Verlauf der Plasmakreatininkonzentration in Gruppe 2.

Die Darstellung als Box-Plot veranschaulicht, dass sich die Plasmakreatininkonzentration nicht signifikant verändert.

### 3.3. Körperimpedanzanalyse

#### Gruppe 1

In der Gruppe 1 bleibt die Magermasse im Verlauf der Chemotherapie konstant, es zeigen sich weder ein signifikanter Anstieg, noch ein signifikantes Absinken der Magermasse, die bei den Patienten bis 15 Jahren noch nicht weiter in Körperzellmasse und extrazelluläre Masse unterteilt werden kann. Insgesamt hat bei 5 von 14 Patienten eine BIA stattgefunden, bei den verbleibenden 9 Kindern konnte die Impedanzanalyse aufgrund der Ausschlusskriterien nicht durchgeführt werden. Es ergaben sich insgesamt 21 Messwerte für die Magermasse.

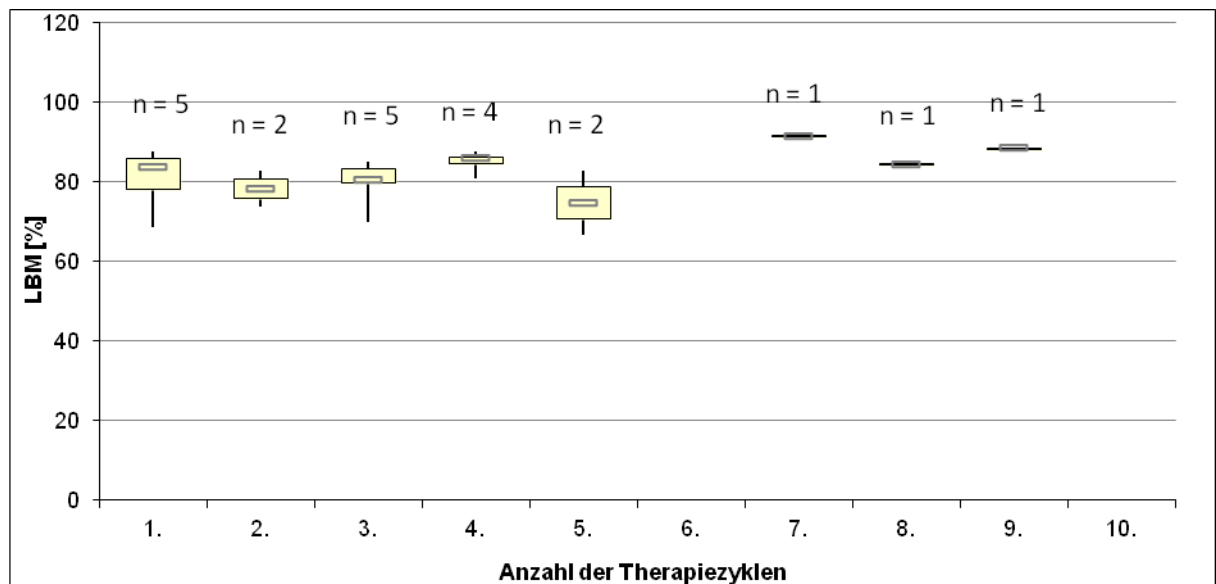


Abb. 8: Verlauf der LBM in Gruppe 1.

Eine Unterteilung in BCM und ECM ist in dieser Altersgruppe nicht möglich, so dass hier der prozentuale Anteil der LBM am Gesamtkörpergewicht beurteilt wird.

## Gruppe 2

In der Gruppe 2 war vor Chemotherapiebeginn der Median der BCM 34% des Gesamtkörpergewichts mit einer Spannweite von maximal 41% und minimal 29,%. Im weiteren Verlauf der Therapie zeigte sich die BCM insgesamt konstant mit einem Minimalwert von 29% und einem Maximalwert von 37% des Gesamtkörpergewichts. Auch hier sind, wie in Gruppe 1, keine signifikanten Änderungen erkennbar. In der Gruppe 2 wurde bei sieben der acht Patienten die BIA durchgeführt, insgesamt ergaben sich 21 Messwerte.

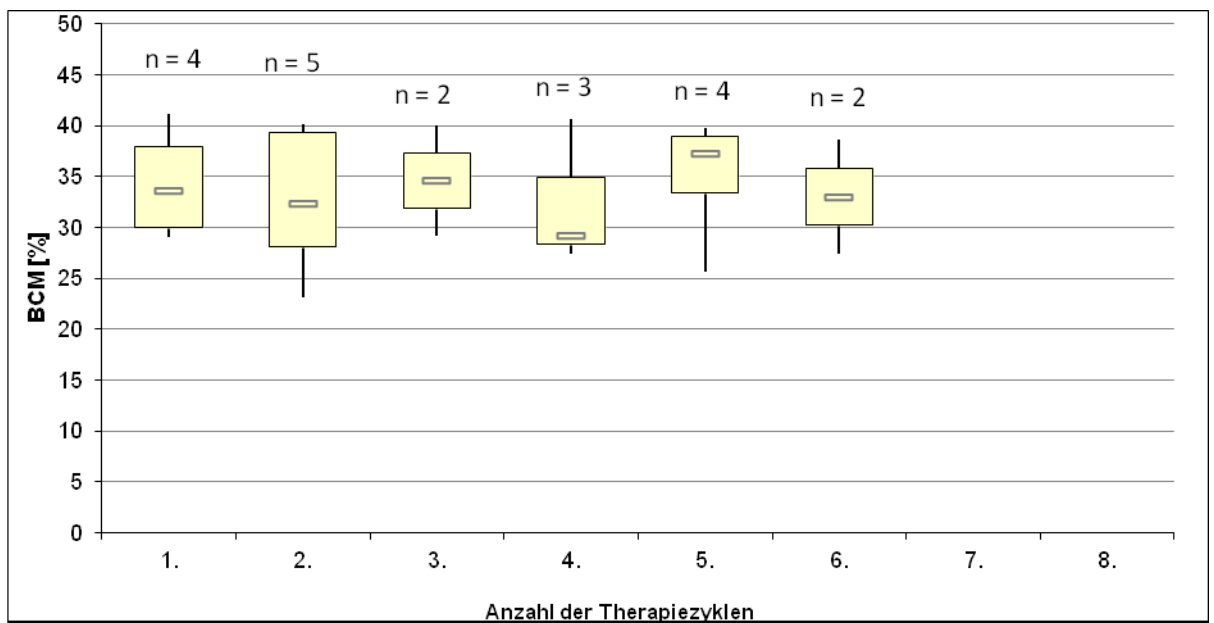


Abb. 9: Verlauf der Körperzellmasse (BCM) in Gruppe 2.

Dargestellt ist die BCM angegeben in Prozent des Gesamtkörpergewichts. Die BCM ergibt zusammen mit der extrazellulären Masse (ECM) die Magermasse des Körpers und ist gleichzusetzen mit dem Anteil der Muskelmasse.

### **3.4. Verlauf der Nierenfunktion**

#### **3.4.1. Sammelurinclearance**

##### Gruppe 1

In der Gruppe 1 liegt der Median bei 140 ml/min. Die 70 Werte beliefen sich auf minimal 33 ml/min und maximal 464 ml/min. Eine reduzierte Filtrationsrate wurde neun Mal, bei insgesamt sechs verschiedenen Patienten, bestimmt.

##### Gruppe 2

In der Gruppe 2 liegt der Median bei 134 ml/min. Die 42 Werte variieren zwischen minimal 22 ml/min und maximal 452 ml/min. Eine reduzierte Filtrationsrate wurde fünf Mal, bei insgesamt drei verschiedenen Patienten, bestimmt.

#### **3.4.2. Schwartz-Formel zur Abschätzung der GFR**

##### Gruppe 1

In der Gruppe 1 liegt der Median bei 184 ml/min mit einer Range von 105 ml/min und 625 ml/min. Alle mit Hilfe der Schwartz-Formel geschätzten Filtrationsraten sind größer 90 ml/min und werden damit als normwertig beurteilt.

##### Gruppe 2

In der Gruppe 2 liegt der Wertemedian bei 186 ml/min mit einer Range von 64 ml/min und 275 ml/min. Hier wurde bei einem Patienten zwei Mal eine verminderte Nierenfunktion geschätzt. Mit 63 ml/min und 67 ml/min lag hier die geschätzte GFR unterhalb des Referenzwertes von 90 ml/min.

### 3.4.3. Vergleich von Sammelurinclearance und der geschätzten Filtration

Der Vergleich der beiden Methoden zeigt, dass die mit Hilfe der Schwartz-Formel geschätzte GFR (Cs) die urinabhängige Kreatininclearance (Cu) deutlich überschätzt.

#### Gruppe 1

In Gruppe 1 ist die Cs durchschnittlich 50 ml/min über der Cu. Bei 56 von 70 Messwerten liegt die Cs deutlich über der Cu, nur in 14 Fällen (20%) ist die geschätzte GFR kleiner als die Kreatininclearance. Somit überschätzt die Schwartz-Formel die tatsächliche GFR signifikant. Außerdem wurde in Gruppe 1 in neun Fällen eine verminderte Nierenfunktion mit Hilfe der 24-Stunden-Kreatininclearance bestimmt. Jedoch wurde hier in allen neun Fällen mittels Schwartz-Formel eine normwertige Nierenfunktion geschätzt.

Abbildung 10 vergleicht die gemessene Kreatininclearance mit der geschätzten GFR, die bei den Patienten vor jedem Chemotherapiezyklus bestimmt wurden. Hier wurde jeweils der Median graphisch dargestellt. Auch hier wird deutlich, dass die Cs die Cu überschätzt.

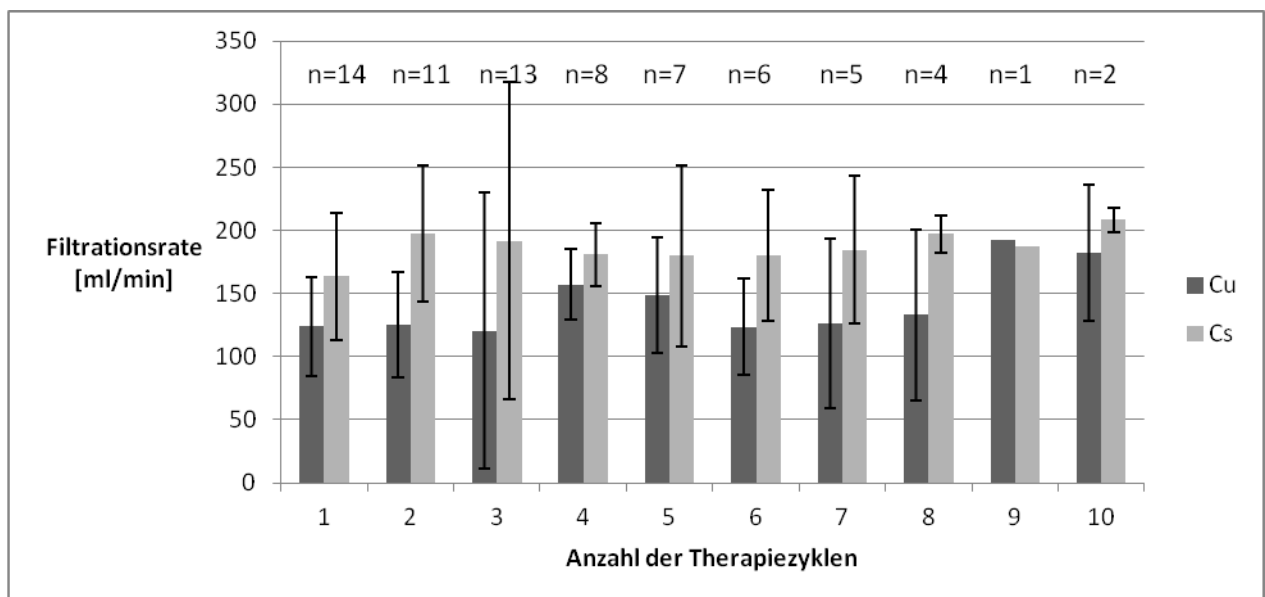


Abb. 10: Vergleich von Cu und Cs in Gruppe 1.

Die Werte wurden vor jedem Therapiezyklusbeginn bestimmt und der jeweilige Median pro Therapiezyklus berechnet und gegen die Anzahl Therapiezyklen aufgetragen.

## Gruppe 2

In Gruppe 2 liegt die nach Schwartz geschätzte GFR durchschnittlich 43 ml/min über der 24-Stunden-Kreatininclearance. Bei 38 von 42 Messwerten liegt die Cs über der Cu, so dass auch hier die Schwartz-Formel die tatsächliche GFR signifikant überschätzt.

In insgesamt fünf Fällen wurde in Gruppe 2 eine reduzierte Kreatininclearance (Cu) von kleiner als 90 ml/min zu Beginn des Therapiezyklus bestimmt. In zwei dieser fünf Fälle wurde auch mit Hilfe der Schwartz-Formel eine reduzierte Nierenfunktion geschätzt. Es handelt sich hier um Patient Ki-7 (ALL, männlich, 17 Jahre alt), bei dem die Plasmakreatininkonzentration mit 1,87 mg/dl und 1,74 mg/dl deutlich oberhalb des oberen Plasmakreatinin-Referenzwertes liegen. In den anderen drei Fällen war die Cs normwertig

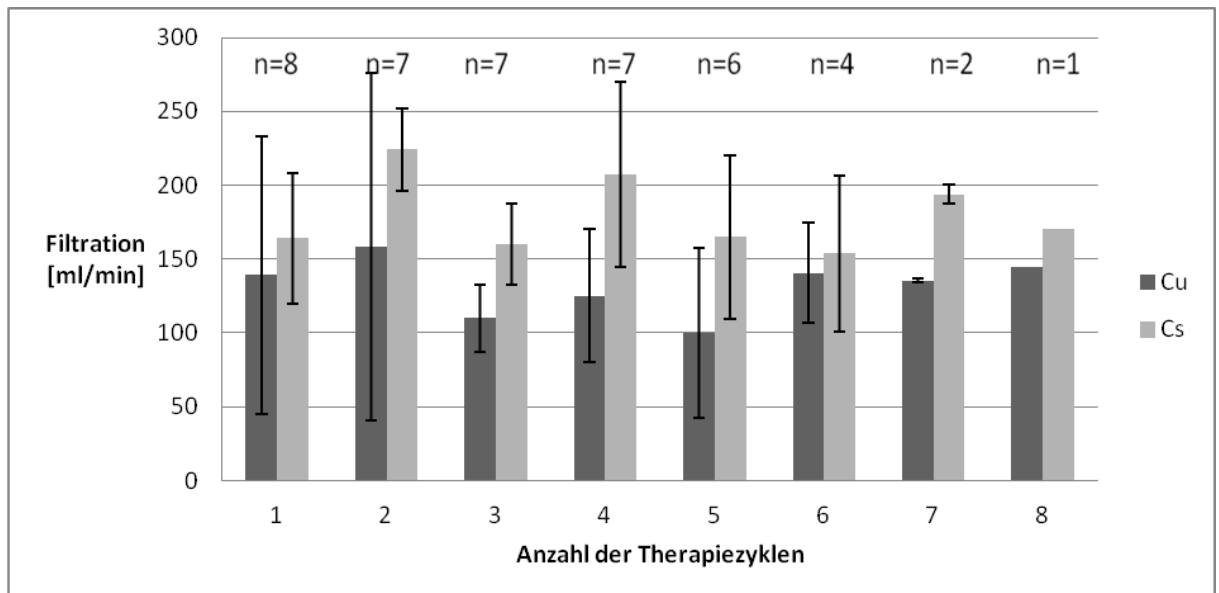


Abb. 11: Vergleich von Cu und Cs in Gruppe 2.

Die Werte wurden konsekutiv vor jedem Therapiezyklusbeginn bestimmt und der jeweilige Wertemedian pro Therapiezyklus berechnet und gegen die Zeit aufgetragen.

Die Abbildung 12 zeigt beispielhaft den Vergleich von Cu mit der Cs bei Patient Ki-22 aus Gruppe 1 (Ewing-Sarkom, weiblich, 9 Jahre alt) im Verlauf der Chemotherapie bestehend aus vier Therapiezyklen. Es zeigt sich, dass die geschätzte GFR vor den ersten drei Therapiezyklen die tatsächliche Kreatinin-clearance überschätzt. Vor dem vierten Therapiezyklus hingegen ist die mit der Schwartz-Formel berechnete GFR größer als die Kreatinin-clearance. Besonders hinzuweisen ist jedoch auf den Vergleich der beiden Methoden vor dem dritten Therapiezyklus, hier ist die 24-Stunden-Kreatinin-clearance mit 67 ml/min deutlich reduziert. Die geschätzte GFR ist mit 119 ml/min jedoch normwertig, so dass in diesem Fall eine eingeschränkte Nierenfunktion durch die Schwartz-Formel nicht demaskiert wird.

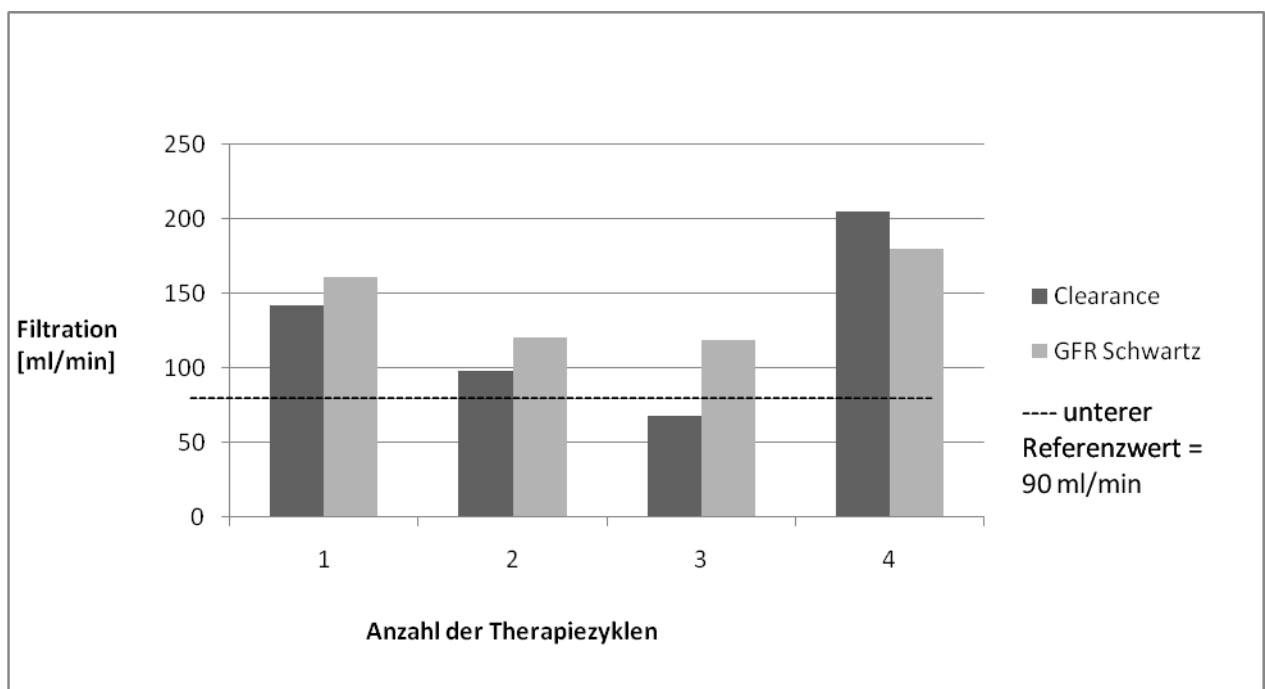


Abb. 12: Vergleich Cu und Cs bei Patient Ki-22.

Eine verminderte Nierenfunktion unterhalb des unteren Referenzwertes vor dem 3. Therapiezyklus wird durch die Schwartz-Formel nicht erkannt, hier gekennzeichnet durch die schwarze gestrichelte Linie.

### 3.5. Patientenkollektiv-spezifische Konstante k

Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurde jeweils für Gruppe 1 und 2 eine für das Patientenkollektiv-spezifische Konstante k errechnet.

#### Gruppe 1

Für die Gruppe 1 ergibt sich eine Konstante  $k = 0,40$ , der Korrelationskoeffizient ist 0,17, was auf eine geringe Korrelation hinweist.

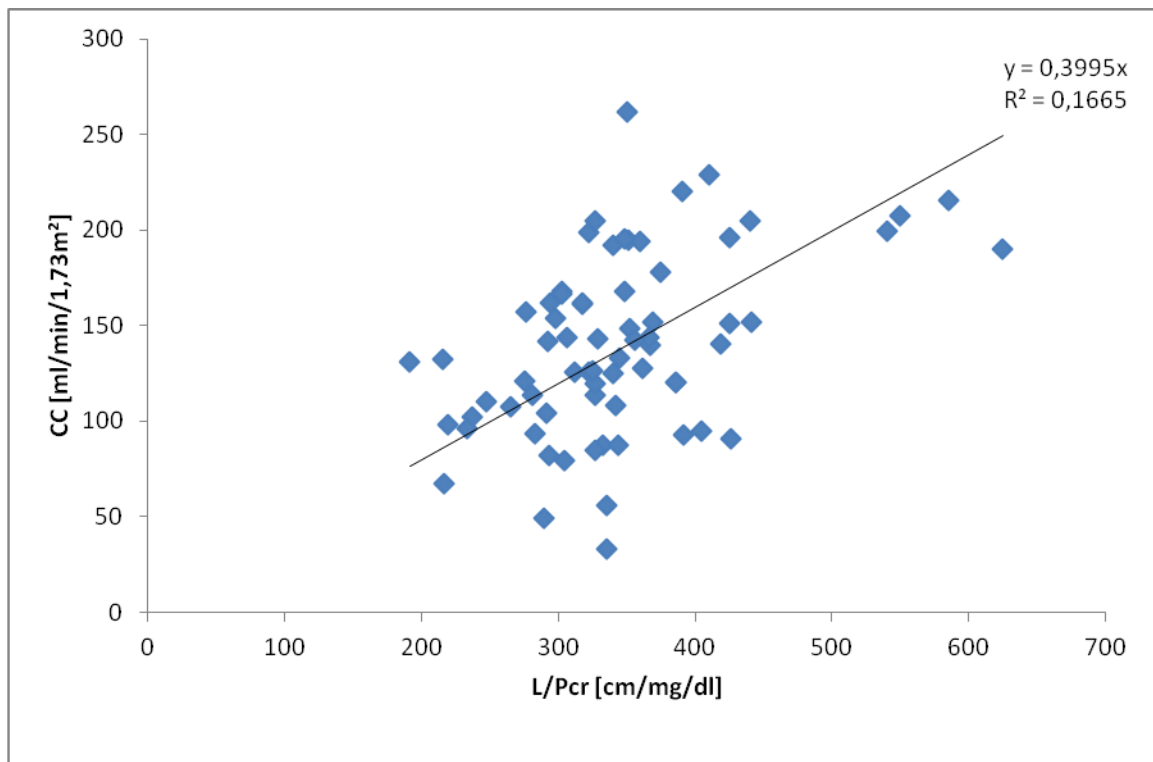


Abb 13: Regressionsanalyse zur Darstellung der Patientenkollektiv-spezifischen Konstante k in Gruppe 1.

Setzt man die so bestimmte Konstante k anstelle der Konstante  $k = 0,55$  in die Schwartz-Formel ein, gelingt hiermit eine deutlich genauere Abschätzung der GFR mit Hilfe der Schwartz-Formel. In 37 von 70 Messungen ist die geschätzte GFR kleiner als die Kreatinin-clearance, durchschnittlich besteht mit der Konstante  $k = 0,4$  nur noch ein geringfügiger Unterschied zwischen den beiden Methoden. Der berechnete mittlere Unterschied zwischen der geschätzten GFR und der 24-Kreatinin-clearance ist 1 ml/min (SD 43 ml/min). Diese Annäherung der geschätzten GFR an die tatsächliche Kreatinin-clearance wird in Abbildung 14 dargestellt.



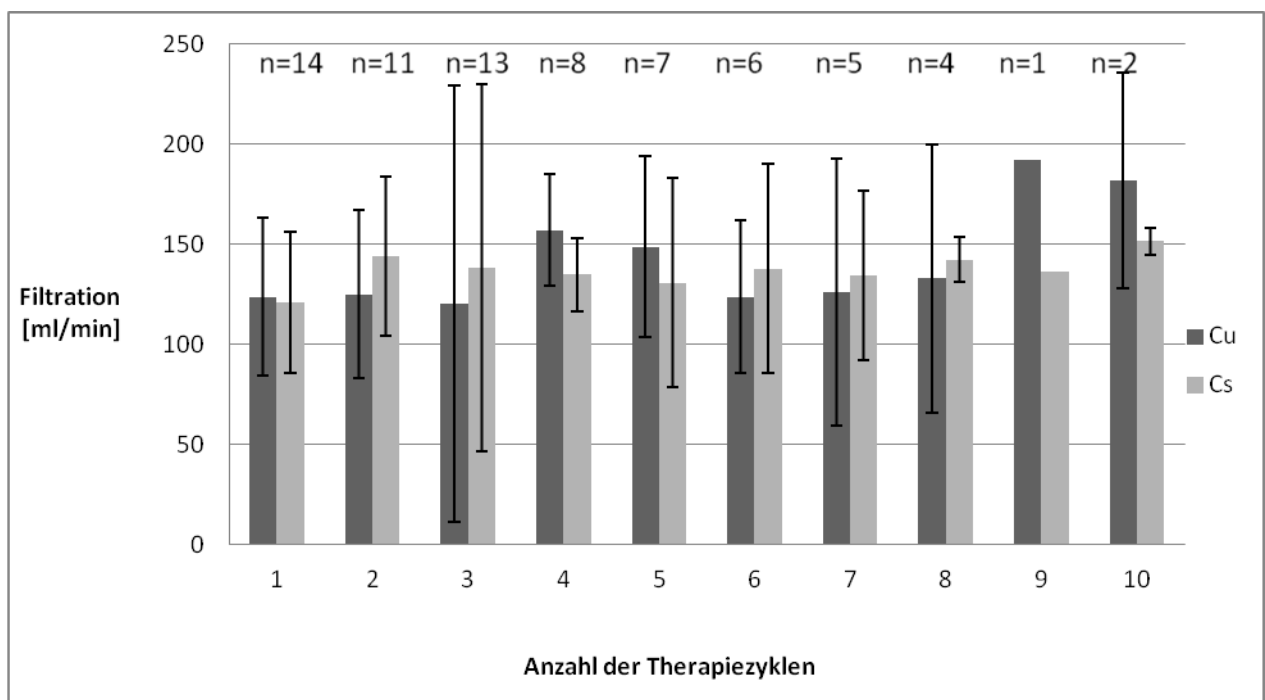


Abb. 14: Vergleich von Cu und Cs in Gruppe 1 mit  $k = 0,4$ .

Es gelingt eine deutlich bessere Annäherung der geschätzten Filtration an die gemessene Clearance.

Wie bereits vorab beschrieben, ist die Cu in neun Fällen vermindert, welches durch die Cs nicht erkannt wird. Unter Verwendung der modifizierten Konstante  $k$  schätzt die Schwartz-Formel in einem der neun Fälle korrekt eine eingeschränkte Nierenfunktion, in den anderen acht Fällen wird auch mit Hilfe der modifizierten Konstante  $k$  die verminderte Filtrationsleistung nicht richtig erkannt.

Auffallend ist, dass bei zwei Patienten jeweils einmal bei Verwendung der modifizierten Konstante  $k$  eine reduzierte Cs (78 ml/min und 89 ml/min) geschätzt wird, obwohl die Cu in beiden Fällen normal ist. Hier muss also nicht von einer Nierenschädigung ausgegangen werden, was jedoch durch die Cs angenommen werden würde. Die Plasmakreatininkonzentrationen betragen in diesen Fällen 0,71 bzw. 0,73 mg/dl, sind also normwertig für das jeweilige Patientenalter.

## Gruppe 2

Auch in Gruppe 2 wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse eine neue Konstante  $k$  bestimmt. Sie beträgt 0,6. Die Korrelation ist schwach, der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,15.

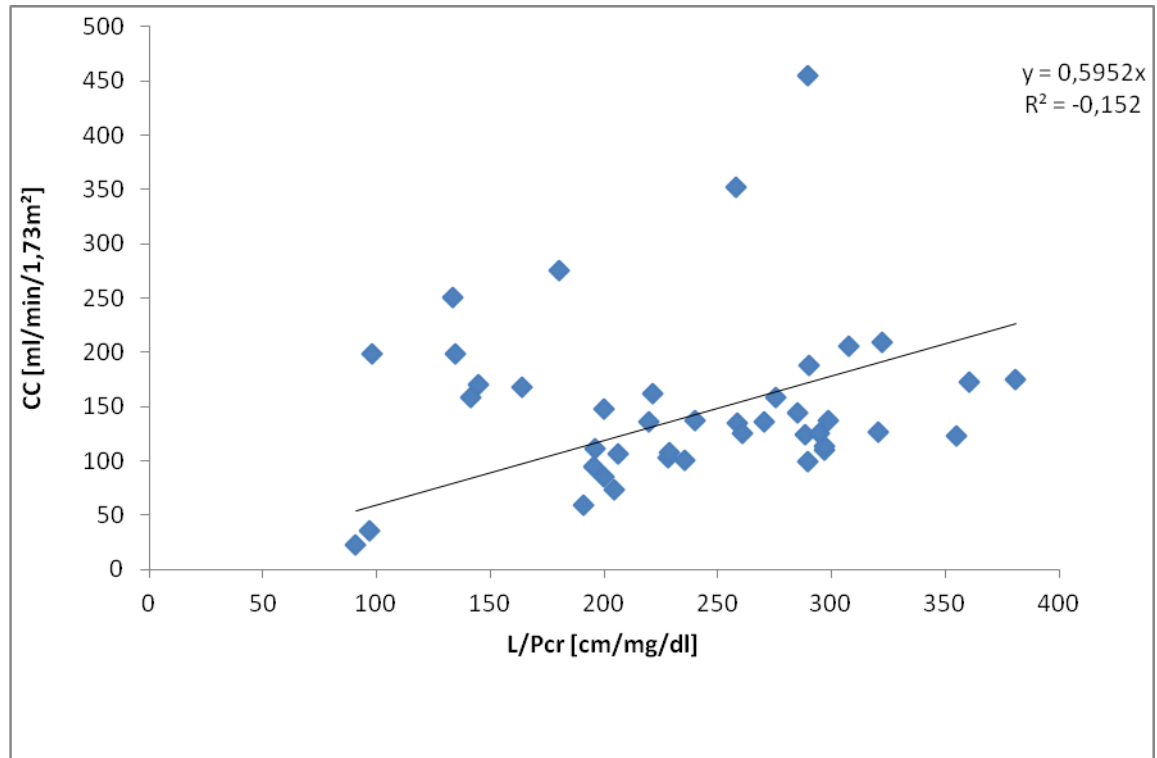


Abb. 15: Regressionsanalyse zur Darstellung der Patientenkollektiv-spezifischen Konstanten  $k$  für die Gruppe 2.

Setzt man bei den Patienten der Gruppe 2 die neue Konstante  $k = 0,6$  statt  $0,7$  in die Schwartz-Formel ein, so gelingt auch hier eine Annäherung der Schwartz-Formel an die 24-Stunden-Kreatinin-clearance, wie die Abbildung 16 verdeutlicht. Die Berechnung der Cu in Gruppe 2 hatte bereits gezeigt, dass in fünf Fällen eine reduzierte Nierenfunktion vorliegt. Bei Verwendung der Schwartz-Formel mit der modifizierten Konstante  $k$ , wird hier jedoch auch nur zwei Mal die eingeschränkte Nierenfunktion geschätzt, genau wie es auch bei der Verwendung der herkömmlichen Schwartz-Formel der Fall ist. In den drei Fällen wäre also auch mit Hilfe der neuen Konstante  $k$  eine verminderte Nierenfunktion übersehen worden.

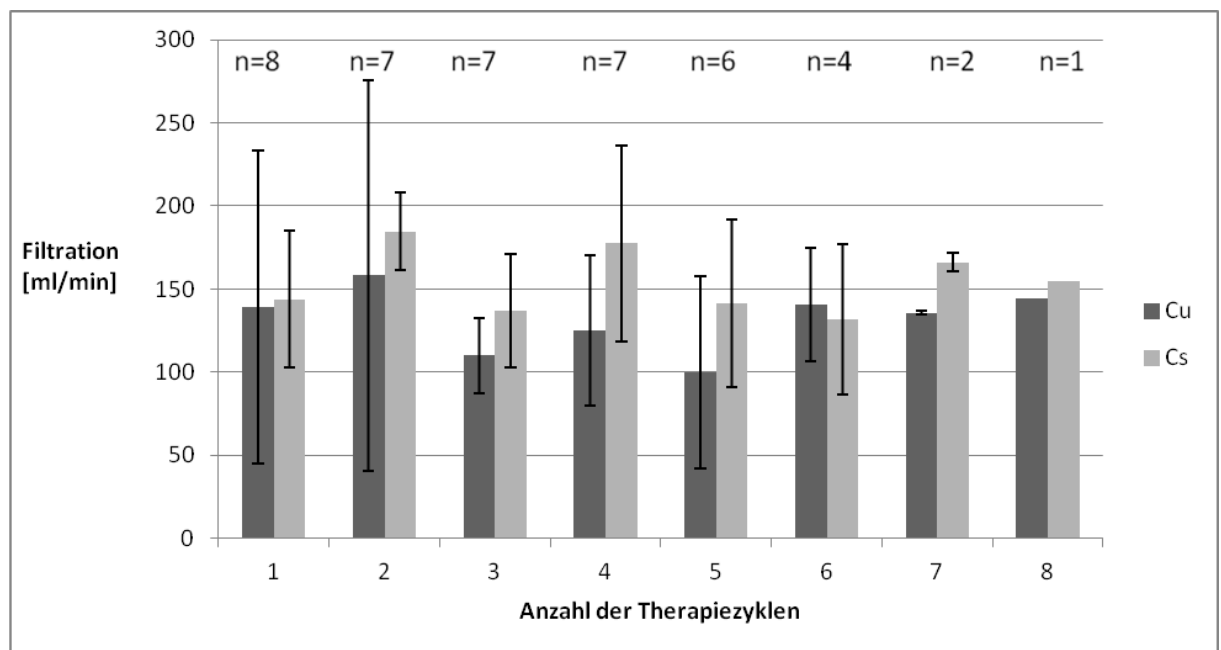


Abb. 16: Vergleich von Cu und Cs in Gruppe 2 mit der modifizierten Konstante  $k=0,6$  in Gruppe 2.  
Es gelingt eine bessere Annäherung der geschätzten GFR an die berechnete Kreatinin-clearance.

Ein Patientenbeispiel hierfür ist Patient Ki-7 (ALL, männlich, 17 Jahre alt). Hier wurde dreimalig im Verlauf der Chemotherapie eine verminderte Nierenfunktion gemessen, so dass eine Dosisreduktion der Chemotherapie erfolgt war. Mit der Schwartz-Formel unter Verwendung der Konstanten  $k = 0,7$ , wurde in allen drei Fällen eine normwertige GFR berechnet. Mit Verwendung der neuen Konstante  $k = 0,6$  erkennt die Schwartz-Formel zwar in zwei der drei Fälle die verminderte Nierenleistung mit berechneten Werten von 53 ml/min und 57 ml/min, veranschaulicht in Abbildung 17. In beiden Fällen ist das Plasmakreatinin hoch mit 1,89 mg/dl und 1,71 mg/dl. Jedoch im dritten Fall, mit einer verminderten Kreatininclearance von 58 ml/min und einer Kreatininkonzentration von 0,89 mg/dl, schätzt die Schwartz-Formel auch mit modifizierter Konstante  $k$  fälschlicherweise eine normwertige Nierenfunktion von 112 ml/min.

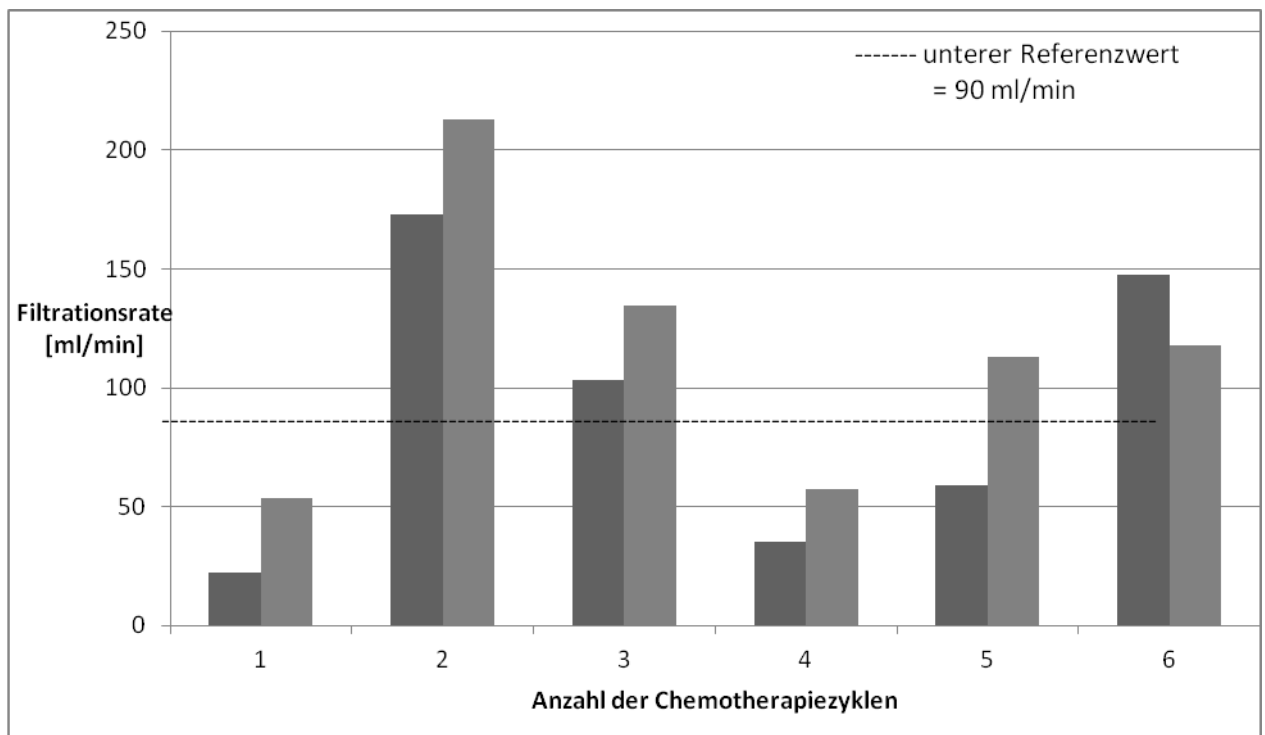


Abb. 17 Vergleich von Cu (schwarz) und Cs (grau) bei einem Patientenbeispiel (Ki-19) aus Gruppe 2 mit der neuen Konstante  $k=0,6$ .

Mit der modifizierten Konstante  $k$  gelingt eine deutlich genauere Schätzung der GFR. In zwei Fällen wird die verminderte Nierenfunktion erkannt, jedoch wird vor dem fünften Therapiezyklus fälschlicherweise eine normwertige Nierenfunktion geschätzt.

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Schwartz-Formel in der pädiatrischen Onkologie eine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion darstellt. Insbesondere sollte die Hypothese eines gesteigerten Muskelzellzerfalls im Rahmen zytotoxischer Chemotherapie geprüft werden. Dies konnte weder mit Hilfe der BIA bestätigt werden, noch spricht der konstante Verlauf der Plasmakreatininkonzentration während der Therapiezyklen für die Hypothese eines gesteigerten Muskelzellzerfalls.

Anhand der Ergebnisse kann die oben genannte Hypothese nicht bestätigt werden. Vielmehr zeigt die vorliegende Studie jedoch, dass die Schwartz-Formel die tatsächliche Nierenfunktion überschätzt. Dadurch wurde in einzelnen Fällen einer eingeschränkten Nierenfunktion die Nierenschädigung nicht erkannt, wenn die Filtrationsrate mit der Schwartz-Formel geschätzt wurde. Selbst mit einer für das Patientenkollektiv korrigierten Konstante  $k$ , war die Schwartz-Formel zur Abschätzung der GFR nicht zuverlässig, um das Vorliegen einer reduzierten Nierenfunktion zu erkennen.

### **4.1. Methodenkritik**

Bevor die vorliegenden Ergebnisse interpretiert werden, sollen im Folgenden das Material und die verwendeten Methoden kritisch betrachtet werden, um mögliche Fehler aufzuzeigen.

#### **4.1.1. Beurteilung des Patientenkollektivs**

Das Erkrankungsspektrum in dieser Studie ist sehr gemischt. Dieses bedeutet, dass viele verschiedene Chemotherapeutika mit einem sehr unterschiedlichen Nebenwirkungs- und Toxizitätsspektrum verwendet wurden. Möglicherweise haben einige der verwendeten Medikamente einen größeren toxischen Einfluss auf den Muskelstoffwechsel im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika, was in den Ergebnissen nicht explizit differenziert werden kann. Grundlegend ist jedoch, dass alle Patienten im Rahmen einer intensiven Chemotherapie behandelt wurden. Dieses Patientenkollektiv ist repräsentativ für das Patientenspektrum einer onkologischen Kinderstation und ist dadurch klinisch relevant.

#### **4.1.2. Beurteilung der Methoden**

##### **Beurteilung der Plasmakreatininkonzentration**

Um den Einfluss zytotoxischer Substanzen auf den Muskelstoffwechsel beurteilen zu können, erfolgte die Bestimmung der Plasmakreatininkonzentration im Rahmen der Vorbereitungen für den nächsten Therapiezyklus. Dies bedeutet, dass stets ein Regenerationsintervall von ca. 2-4 Wochen vorausging. Um eine Aussage über die akute Zytotoxizität treffen zu können, wäre es möglicherweise effektiver gewesen, die Messung der Plasmakreatininkonzentration direkt nach Beendigung des Chemotherapiezyklus durchzuführen. Jedoch ist der in der Studie gewählte Messzeitpunkt von klinischer Relevanz, denn die Kenntnis der Kreatininkonzentration zu Chemozyklusbeginn und damit der Nierenfunktion, ist entscheidend für die weitere Therapieplanung. Außerdem hätte eine Bestimmung der Kreatininkonzentration zu Zyklusende eine zusätzliche Blutentnahme bedeutet, was ebenfalls für die in dieser Studie gewählte Vorgehensweise spricht.

##### **Beurteilung der Bioelektrischen Impedanzanalyse**

Möglicherweise könnten fehlerhaft durchgeführte Messungen falsche Messergebnisse bedingen. Bereits kleine Abweichungen der vorgeschriebenen Elektrodenplatzierung oder Bewegungen der Patienten während der laufenden Messung können falsche Messergebnisse bedingen [7,8]. Um diesen Fehler zu vermeiden, wurde jedoch bei der Anbringung der Messelektroden an die Extremitäten das standardisierte Anbringen der Elektroden exakt befolgt und streng darauf geachtet, dass sich die Kinder während der Messung ruhig verhalten. Dadurch, dass nicht bei allen Patienten eine BIA durchgeführt wurde, scheint die Aussagekraft bezüglich der Beurteilung des Muskelstoffwechsels eingeschränkt. Dieser mögliche Fehler einer ungenauen Beurteilung der Muskelmasse im Verlauf der Chemotherapie kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Jedoch ist anhand der vorliegenden Ergebnisse primär nicht davon auszugehen, dass eine Durchführung der BIA bei allen Patienten zu jedem möglichen Messzeitpunkt eine signifikante Änderung der Muskelzellmasse gezeigt hätte.

##### **Beurteilung der urinabhängigen Kreatininclearance**

Wesentliche Bestandteile bei der Berechnung der urinabhängigen Kreatininclearance ( $C_u$ ) sind die Kreatininkonzentration im Urin (U) und das Urinzeitvolumen (V) in dem Zähler der Formel. Eine Minderung von V, zum Beispiel in Folge von Sammelfehlern durch

Urinverluste, würde zu einer Fehlbestimmung der Kreatininclearance führen, da der Zähler in der Formel kleiner würde und somit die  $C_u$  kleiner berechnet würde. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die Möglichkeit des Kreatininzerfalls, wenn die Urinproben nicht fachgerecht gelagert und transportiert werden, insbesondere, wenn sich der Urin vor der Bearbeitung im Labor zu stark erwärmt. Dann zerfällt Kreatinin frühzeitig und es kommt im Labor zu fehlerhaften Kreatininkonzentrationsbestimmungen im Urin. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die gesammelten Werte einem dieser Fehler systemisch unterliegen. Zur Meidung dieser Fehlerquellen, wurde jedem Patienten und deren Eltern das richtige Vorgehen zur Gewinnung eines 24-Sammelurins ausführlich erklärt, beziehungsweise im Rahmen der stationären Urinsammlung wurde durch das Pflegepersonal stets auf eine fehlerfreie Urinsammlung geachtet. Außerdem wurde stets auf einen raschen Transport des Sammelurins zum Labor unter abgedunkelten und wärmegeschützten Voraussetzungen geachtet. Die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien sichert zudem ein zuverlässiges Patientenkollektiv in Bezug auf die korrekte Urinsammlung.

### **Beurteilung der statistischen Auswertung**

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Fallzahl ist mit insgesamt 22 teilnehmenden Patienten verhältnismäßig gering. Aus diesem Grund wurden bei der Analyse der Ergebnisse weitestgehend Methoden der deskriptiven Statistik angewendet. Daher können keine Aussagen bezüglich Signifikanzen getroffen werden. Hier müsste eine weiterführende Arbeit mit größerer Fallzahl durchgeführt werden.

## **4.2. Wertung der vorliegenden Ergebnisse**

### **Plasmakreatinin und Muskelstoffwechsel unter Polychemotherapie**

Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Schwartz-Formel ist ein steady-state des Muskelstoffwechsels, da die Plasmakreatininkonzentration neben der Körpergröße, dem Geschlecht und dem Alter der variable und einflussnehmende Parameter zur Berechnung der GFR ist. Um zu beurteilen, ob die Schwartz-Formel auch bei einem Patientenkollektiv anwendbar ist, bei dem nicht sicher von einem steady-state des Muskelstoffwechsels ausgegangen werden kann, wurde in dieser Arbeit die Entwicklung der Plasmakreatininkonzentrationen und der Muskelmasse der Patienten im Verlauf von Chemotherapien mit mehreren Therapiezyklen beobachtet. Auf eine Aufgliederung der einzelnen Chemotherapeutika zur Beurteilung des jeweiligen Nephrotoxicitätsspektrums

wurde hier bewusst verzichtet, da im Rahmen dieser Arbeit der Effekt einer chemotherapeutischen Behandlung auf den Muskelstoffwechsel insgesamt bewertet werden soll. Die Datenauswertung zeigte folgenden Zusammenhang: Die Plasmakreatininkonzentration und die Körpermasse verhalten sich weitestgehend gleich. Es zeigt sich, dass im Verlauf der Polychemotherapie im Falle einer Minderung der Körperzellmasse, welches mit dem Verlust von Muskelmasse gleichzusetzen ist, auch die Plasmakreatininkonzentration abnimmt. Dieses ist ein physiologischer Effekt, da bei einer reduziert vorliegenden Muskelmasse auch entsprechend weniger Kreatin und damit weniger Kreatinin verstoffwechselt wird. Signifikante Veränderungen wurden jedoch nicht beobachtet. In der Gruppe 2 wurden deutlich höhere Plasmakreatininkonzentrationen gemessen als in Gruppe 1. Dieser Unterschied entspricht der physiologisch unterschiedlichen Körperkonstitution: Da die älteren Patienten in der Gruppe 2 wesentlich mehr Muskelmasse haben, ist dementsprechend auch die Plasmakreatininkonzentration erhöht.

Der vermutete Anstieg der Plasmakreatininkonzentration als Stoffwechselprodukt eines gesteigerten Muskelzellzerfalls ließ sich nicht nachweisen. Die Hypothese, dass eine Polychemotherapie einen derartig toxischen Effekt explizit auf die Muskelmasse hat, dass ein Plasmakreatininanstieg zu beobachten ist, konnte nicht bestätigt werden, auch wenn die akute Toxizität zum direkten Zeitpunkt der Chemotherapeutika-Applikation nicht untersucht wurde.

In einer Studie mit onkologischen Patienten darf nicht ausschließlich die Toxizität der Polychemotherapie als mögliche Ursache für eventuelle Änderungen des Muskelstoffwechsels oder der Körperzusammensetzung vermutet werden. Sicher ist im Rahmen einer malignen Grunderkrankung von einer katabolen Stoffwechsellage auszugehen. Bei einer malignen, konsumierenden Erkrankung muss daher diskutiert werden, ob nicht eine Abnahme des Gesamtkörpergewichts, beispielsweise auch schon vor Diagnosestellung wahrscheinlich ist. Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten sind diesbezüglich nicht ausreichend um diese Überlegungen valide beantworten zu können.

In diesem Zusammenhang müssen auch nutritive Einflüsse als ursächlich für die Änderung der Körperzusammensetzung während der Chemotherapie in Betracht gezogen werden. So ist zum Beispiel eine Minderung der Muskelmasse in Folge von Immobilität im Rahmen der Erkrankung, sowie der Therapie und diese begleitende Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Hier ist insbesondere eine Verschiebung der Körperkompartimente im Sinne einer Muskelmassenabnahme bei gleichzeitig zunehmender Fettmasse denkbar. Die vorliegenden



Ergebnisse der BIA zeigen jedoch keine signifikanten Änderungen der Muskelmasse im Verlauf der Chemotherapie. Schmid et al. haben 2007 in einer Studie mit insgesamt 45 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 104 Tagen unter anderem mit Hilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse gezeigt, dass Kinder mit einer malignen Erkrankung nicht an Mangelernährung leiden [9]. Wie in unserer Untersuchung zeigten sich auch in der genannten Studie keine signifikanten Änderungen bezüglich einer Körperzellmassenabnahme.

### **Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion**

Das Plasmakreatinin gilt als komfortabler Marker zur Abschätzung der GFR. Bekannt ist jedoch seit langer Zeit, dass das Plasmakreatinin allein zur Abschätzung der Filtration nicht ausreichend zuverlässig ist, da ein Anstieg der Plasmakreatininkonzentration erst ab einer Verschlechterung der Nierenfunktion auf unter 50 Prozent stattfindet. Dieses wird auch als „Kreatinin-blinder Bereich der GFR“ bezeichnet [10]. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit zuverlässige und möglichst einfache Methoden zur Berechnung der Nierenfunktion entwickelt. So kann bei Erwachsenen mit Hilfe der MDRD-Formel die GFR einfach geschätzt werden [11]. Diese berücksichtigt in der verkürzten Fassung im Vergleich zu der Schwartz-Formel neben einer unabhängigen Konstante, die Plasmakreatininkonzentration, das Alter, das Geschlecht und die Hautfarbe des Patienten. Für pädiatrische Patienten ist diese Formel nicht gültig. Aus diesem Grund wurden mehrfach für die Pädiatrie gültige Formeln, so auch die Schwartz-Formel, zur Abschätzung der GFR mit Hilfe der Plasmakreatininkonzentration entwickelt. [3,12,13,14,15,]. Auch die Schwartz-Formel ist in der Vergangenheit mehrfach kritisch geprüft worden, wobei sich zunehmend eine Ungenauigkeit bei der Abschätzung der Filtration zeigte. Wie auch in der vorliegenden Arbeit mehrfach gezeigt wurde, überschätzt die Schwartz-Formel im Vergleich zur Referenzmethode die tatsächliche Nierenfunktion deutlich [12,14,16]. Aus diesem Grund wurden insbesondere im pädiatrischen Bereich zusätzliche Möglichkeiten der einfachen Nierenfunktionsdiagnostik untersucht. Im direkten Vergleich von Plasmakreatininkonzentration mit dem endogenen Marker Cystatin C scheint dieser zur Abschätzung der GFR gegenüber der Plasmakreatininkonzentration überlegen zu sein [17,18,19]. In Hinblick auf ein pädiatrisch-onkologisches Patientenkollektiv ist allen voran die Unabhängigkeit dieses Markers von Alter, Geschlecht und Muskelmasse von Vorteil. Zuletzt wurde in verschiedenen Veröffentlichungen die zuverlässige Anwendbarkeit von Cystatin C zur Bestimmung der GFR auch bei onkologischen, polychemotherapierten Patienten bestätigt [20,21]. Dieser Parameter galt jedoch in der Klinik bei Initiierung der

Studie nicht als routinemäßig bestimmter Laborwert, so dass keine vergleichenden Untersuchungen des Cystatin C in dieser Studie stattgefunden haben.

Aufgrund der Vorgaben der Studienprotokolle für die einzelnen Polychemotherapien hat zu Beginn der Therapiezyklen die Nierenfunktionskontrolle mittels 24-Stunden-Sammelurin zu erfolgen. Hierbei gilt die Bestimmung der sammelurinabhängigen Nierenfunktionsbestimmung als zuverlässigste Methode. Im Rahmen der vorgelegten Studie sind jedoch in beiden Gruppen vereinzelt derart hohe Werte für die Kreatininclearance berechnet worden, dass an der Zuverlässigkeit der Methode gezweifelt werden könnte. In Gruppe 1 war einmalig ein Maximalwert von 464 ml/min und in Gruppe 2 einmalig ein Maximalwert von 453 ml/min gemessen worden. In beiden Fällen ist von Sammelfehlern bzw. von Messfehlern auszugehen. Diese Werte sollen von der Bewertung ausgeschlossen werden.

### **Modifikation der Schwartz-Formel**

Aufgrund dieser Tatsache, dass die GFR durch die Schwartz-Formel im Vergleich zu der Referenzmethode stets überschätzt wird, haben Schwartz et al 2009 eine Studie über neue Ergebnisse zur Abschätzung der GFR mit der Schwartz-Formel veröffentlicht [16].

Unter Verwendung einer Formel, die die Körpergröße, das Serumkreatinin, Cystatin C, Blut Harnstoff-Stickstoff und das Geschlecht berücksichtigt wird eine sehr gute Annäherung der GFR an die Referenzmethode erreicht. Für eine „bedside-calculation“ [16] wurde eine modifizierte Konstante  $k=0,413$  erarbeitet, mit der eine zuverlässige Abschätzung der GFR gelingt.

In der vorgelegten Arbeit wurde mittels Regressionsanalyse für beide Gruppen eine Patientenkollektiv-spezifische Konstante  $k$  bestimmt: Insgesamt fällt auf, dass die beiden neuen, für das Patientenkollektiv berechneten, Konstanten  $k$  deutlich niedriger sind, als die Konstanten  $k$  nach Schwartz. Mit 0,4 in Gruppe 1 und 0,6 in Gruppe 2 liegen die neuen Konstanten um 0,15, bzw. 0,1 unter den von Schwartz bestimmten Konstanten. Bereits 2004 wurde in einer Dissertation von J. Schmitt zum Thema „Bestimmung der GFR bei Kindern und Jugendlichen: Alternative Methoden zur Inulin-Clearance und der Einfluss der laborchemischen Untersuchungsmethoden“ [22] an der Universitätskinderklinik Marburg gezeigt, dass bei dem damaligen Patientenkollektiv mit insgesamt 27 allgemeinpädiatrischen Patienten mit Hilfe der Regressionsanalyse die Patientenkollektiv-spezifischen Konstanten  $k$  deutlich niedriger waren als bei Schwartz 1987 [3]. Hier konnten die neuen Konstanten jedoch mit einem deutlich besseren Korrelationskoeffizienten bestimmt werden. Die schlechte

Korrelation in unserer Studie ist neben der geringen Fallzahl pro Gruppe sicher auch auf erkrankungs- und therapiebedingte Effekte zurückzuschließen.

In der vorliegenden Studie ist die modifizierte Konstante für die Gruppe 1 mit 0,4 sehr ähnlich zu der neuen, von Schwartz kalkulierten Konstante.

### **Einschränkungen der modifizierten Konstante k**

Bei Verwendung dieser modifizierten Konstanten k gelang insgesamt eine deutliche Annäherung der geschätzten GFR an die 24-Stunden-Kreatininclearance. Jedoch ist einerseits auffällig, dass in zwei Fällen bei Gruppe 1 durch Modifikation der Schwartz-Formel fälschlicherweise eine eingeschränkte Nierenfunktion geschätzt wurde. Ohne Kenntnis der 24-Stunden-Kreatininclearance hätte in diesem Fall fälschlicherweise eine Dosisreduktion der Therapie möglicherweise zu Lasten der Heilungschancen stattgefunden. Andererseits wurde in 8 Fällen in Gruppe 1 und in drei Fällen in Gruppe 2 eine reduzierte Nierenfunktion nicht erkannt. Hier hätte bei alleiniger Verwendung der Schwartz-Formel eine notwendige Reduzierung der Chemotherapiedosis nicht stattgefunden und somit wäre das Risiko möglicher toxischer Nebenwirkungen um ein Mehrfaches erhöht gewesen.

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint auch die Verwendung einer modifizierten Konstante k für die Schwartz-Formel bei diesem Patientenkollektiv nicht zuverlässig.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse ist die alleinige Verwendung der Schwartz-Formel zur Abschätzung der GFR in der pädiatrischen Onkologie nicht empfehlenswert.

## 5. Zusammenfassung

Der Schlüssel für die stetig wachsenden Heilungschancen in der pädiatrischen Onkologie ist die Behandlung nahezu aller Patienten in einheitlichen Therapiestudien. Entscheidend für den Therapieerfolg ist vor allem die Gabe von intensiven, risikoadaptierten Chemotherapien. Aufgrund der Zytotoxizität ist die Kontrolle der Nierenfunktion unabdingbar zur korrekten Dosisberechnung vor dem Hintergrund möglicher zytotoxischer Nebenwirkungen. In der Regel wird die Nierenfunktion in der Klinik aufwendig mittels 24-Stunden-Kreatininclearance bestimmt. Angenehmer wäre eine Abschätzung der Nierenfunktion mit Hilfe der Schwartz-Formel. Diese gilt jedoch nur bei einem steady-state des Muskelstoffwechsels. Diese Voraussetzung könnte unter zytotoxischer Chemotherapie möglicherweise nicht gegeben sein. Sollte ein vermehrter Muskelzellzerfall im Rahmen der Therapie vorliegen und daraufhin die Plasmakreatininkonzentration ansteigen, würde eine fälschlicherweise reduzierte Nierenfunktion angenommen werden und die Chemotherapiedosierung zu Lasten der Heilungschancen reduziert werden.

Diese Arbeit verfolgt daher das Ziel, die Schwartz-Formel auf ihre Zuverlässigkeit zur Bestimmung der Nierenfunktion in der pädiatrischen Onkologie zu überprüfen.

Im Rahmen einer zweijährigen, prospektiven klinischen Studie, erfolgte die Untersuchung eines pädiatrisch-onkologischen Patientenkollektivs im Gesamtverlauf einer Chemotherapie: Zu Beginn eines jeden Therapieblockes wird mit Hilfe eines 24-Stunden-Sammelurins die Kreatininclearance ermittelt und zugleich die GFR anhand der Schwartz-Formel geschätzt. Zudem wird jeweils mit einer bioelektrischen Impedanzanalyse die Muskelmasse des Kindes, und somit ein eventueller Muskelzellverlust, ermittelt. Eine Einteilung der Patienten in Gruppen erfolgt in Anlehnung an die Studie von Schwartz et al [3].

Die Verlaufsbeobachtung zeigte weder eine signifikante Änderung der Plasmakreatininkonzentration noch konnte mittels BIA eine signifikante Änderung der Muskelmasse festgestellt werden. Insgesamt überschätzt die Schwartz-Formel die 24-Stunden-Kreatininclearance signifikant. Außerdem wurde in 12 von 14 Fällen einer eingeschränkten Nierenfunktion dieses nicht durch Abschätzung der GFR mit Hilfe der Schwartz-Formel erkannt. Die modifizierten Konstanten  $k$  lauten 0,4 für Gruppe 1 und 0,6 für Gruppe 2. Es gelingt damit eine deutliche Annäherung an die 24-Stunden-Kreatininclearance, jedoch werden eingeschränkte Filtrationsleistungen auch hiermit nicht erkannt.

Die vorliegenden Ergebnisse widerlegen die oben genannte Hypothese eines zytotoxisch bedingten Zellzerfalls, so dass zunächst eine Anwendbarkeit der Schwartz-Formel in der

onkologischen Pädiatrie denkbar wäre. Jedoch spricht die Ungenauigkeit der Schwartz-Formel im Vergleich zu der gemessenen 24-Stunden-Kreatininclearance gegen eine zuverlässige Abschätzung der Nierenfunktion. Auch unter Verwendung einer für das Patientengut spezifische modifizierten Konstante  $k$  wird in Einzelfällen die Nierenfunktion fälschlicherweise überschätzt. Demnach sollte weiterhin an einer Kontrolle der Nierenleistung mittels 24-Stunden-Sammelurin festgehalten werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Creutzig U, Henze G, Bielack S, et al.: Krebserkrankungen bei Kindern. Dtsch Arztebl. 2003; 100: A 842-852.
- [2] Creutzig U, Winkler K: Empfehlungen für Studien zur Optimierung von Therapie-schemata. Klin Pädiatr. 1994; 206: 191-193.
- [3] Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: et al.: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am. 1987; 34: 571-587.
- [4] Dorhöfer RP, Pierlich M: Das BIA-Kompendium. 3. Ausgabe. Data Input, Darmstadt (2007).
- [5] Brennan B: Sensitive measures of the nutritional status of children with cancer in hospital and in the field, Int J Cancer (Supplement). 1998; 11: 10-13.
- [6] Simon C: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 6. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart (1991).
- [7] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al.: Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004; 23: 1226-1243.
- [8] Pirlich M, Plauth M, Lochs H: Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. Aktuel Ernährungsmed. 1999; 24: 81-90.
- [9] Schmid I, Streiter M, Schmitt M, et al.: Ernährungsstatus krebskranker Kinder während Chemotherapie: Keine signifikante Mangelernährung. Monatsschr Kinderheilkd. 2007; 155: 35-39.
- [10] Klink R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S: Physiologie, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart (2009).
- [11] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. A new prediction equation. Modification of Diet Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130: 461-470.
- [12] Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadja-Aissa A, Dubourg L: Which Creatinine and Cystatin C Equations Can Be Reliably Used in Children? Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 552-560.
- [13] Counahan R, Chantler C, Cj hazali S., Kirkwood B, Rose F, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child. 1976; 51: 875-878.
- [14] Hellerstein S, Alon U, Warady BA: Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. Pediatr Nephrol. 1992; 6: 507-511.

- [15] Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58: 259-263.
- [16] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al.: New Equations to Estimate GFR in Children with CKD: *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-637.
- [17] Coll E, Botey A, Alvarez L, et al.: Serum Cystatin C as a New Marker for Noninvasive Estimation of Glomerular Filtration Rate and as a Marker for Early Renal Impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 29-34.
- [18] Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 221-226.
- [19] Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al.: Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995; 47: 312-316.
- [20] Bárdi E, Bobok I, Oláh A, Oláh É, Kappelmayer J, Kiss C: Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 1145-1147.
- [21] Benöhr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S: Cystatin C – A Marker for Assessment of the Glomerular Filtration Rate in Patients with Cisplatin Chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*. 2006; 29: 32-35.
- [22] Schmitt J: Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei Kindern und Jugendlichen: Alternativen zur Inulin-Clearance und der Einfluss der laborchemischen Untersuchungsmethoden, Medizinische Dissertation, Marburg (2005).

## **7. Danksagung**

Bei Herrn Prof. Dr. med. Paul Eggert, sowie Herrn PD Dr. med. Alexander Claviez möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas, sowie die stetige konstruktive Kritik und die kontinuierliche Unterstützung, besonders in der Schlussphase der Arbeit, bedanken.

Nicht weniger möchte ich Dr. med. André Schrauder danken, der mir insbesondere in der Zeit vor und während der Datenerhebung geholfen hat, den notwendigen Einblick und Durchblick für den Alltag auf einer onkologischen Kinderstation zu bekommen.

Einen ganz herzlichen Dank möchte ich an das pflegerische Team der Station M1 richten, die Unmengen an Urin sammeln und messen mussten und ohne die diese Arbeit nicht hätte gelingen können. In diesem Zusammenhang geht ein weiteres Dankeschön auch an das ärztliche Team der Station, mit denen ich immer wieder Ziele und Ergebnisse der Arbeit diskutieren konnte, welches mir ermöglicht hat, zahlreiche Fragen zu klären und Vieles besser beurteilen zu können.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern, da Sie während der ganzen Zeit im Hintergrund voller Vertrauen mein Tun in jeglicher Hinsicht unterstützt haben, besonders aber in moralischer.



## 8. Anhang

Patient Studiennr.	Geb.-Datum	Erkrankung	Datum der Werteerhebung	Geschlecht (m=1; w=2)	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]
1	08.12.2002	ALL	12.10.2005	w	2 10/12	11,2
1				w		
1			03.01.2006	w	3 1/12	12
1			17.01.2006	w	3 1/12	12
1				w		
1				w		
1			14.02.2006	w	3 2/12	12
1				w		
2	11.01.1988	Synovial-Sarkom	22.12.2205	m	17 10/12	84
2			20.03.2006	m	18 2/12	82
2			02.05.2006	m	18 3/12	86
2			22.05.2006	m	18 3/12	85
2			05.09.2006	m	18 7/12	88
3	23.12.1989	M. Hodgkin	02.02.2006	m	16 1/12	64
3			23.02.2006	m	16 1/12	64
3			24. 03.2006	m	16 2/12	67,5
3			21.04.2006	m	16 3/12	70
3			19.05.2006	m	16 4/12	75
4	08.01.1999	ALL	22.02.2006	w	7 1/12	36
4						
4			14.04.2006	w	7 3/12	42
4				w		
4				w		
4				w		
4			26.06.2006	w	7 5/12	45
4			11.08.2006	w	7 7/12	47
5	13.08.1991	Burkitt-Lymphom	01.02.2006	m	14 5/12	38,4
5			06.03.2006	m	14 6/12	37
5			01.04.2006	m	14 7/12	39
5			22.05.2006	m	14 8/12	42
6	04.12.2000	NHL	07.02.2006	m	5 2/12	21
6			06.03.2006	m	5 3/12	20
6			24.03.2006	m	5 3/12	19,4
6			29.04.2006	m	5 4/12	21
6			10.05.2006	m	5 5/12	21
7	10.09.1988	ALL	10.04.2006	m	17 7/12	73
7			11.05.2006	m	17 8/12	71
7			23.06.2006	m	17 9/12	77
7			01.08.2006	m	17 11/12	79
7			15.08.2006	m	17 11/12	78
7			14.09.2006	m	18 1/12	73
8	12.07.2001	ALL	06.05.2006	w	4 10/12	20
8			27.05.2006	w	4 10/12	22
8			09.06.2006	w	4 11/12	22
8			31.07.2006	w	5 1/12	24
8				w		
8				w		
8			11.09.2006	w	5 2/12	22
8			02.10.2006	w	5 2/12	23
8			20.10.2006	w	5 2/12	24
8			06.02.2007	w	5 7/12	28

Patient Studiennr.	Geb.-Datum	Erkrankung	Datum der Werteerhebung	Geschlecht (m=1; w=2)	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]
9	23.12.1989	ALL	29.04.2006	m	16 3 / 12	88,4
9			31.05.2006	m	16 4 / 12	82
9			25.07.2006	m	16 6 / 12	86
9						
9						
9						
9			25.09.2006	m	16 8 / 12	92
9			11.10.2006	m	16 9 / 12	89
9						
9			05.02.2007	m	17 2 / 12	97
10	28.06.1990	Ki-1-Lymphom	20.05.2006	m	15 11 / 12	76
10			23.06.2006	m	16 1 / 12	76
10			18.07.2006	m	16 2 / 12	84
10			10.08.2006	m	16 3 / 12	87
10			04.09.2006	m	16 4 / 12	93
10			02.10.2006	m	16 5 / 12	94
11	28.04.1996	NHL	20.08.2006	m	10 4 / 12	36
11			18.09.2006	m	10 4 / 12	37
11			07.11.2006	m	10 6 / 12	40
11			28.11.2006	m	10 6 / 12	40
11			12.12.2006	m	10 / / 12	41
11			26.12.2006	m	10 7 / 12	41
11						
11			19.02.2007	m	10 9 / 12	44
12	06.12.1995	Osteosarkom	17.10.2006	m	11 9 / 12	52
12			02.11.2006	m	11 10 / 12	51
12			22.11.2006	m	11 10 / 12	49
12			20.12.2006	m		
13	31.05.2000	Neuroblastom	17.10.2006	m	6 5 / 12	22
13						
13			21.11.2006	m	6 6 / 12	28
13			12.12.2006	m	6 7 / 12	22
13			06.01.2006	m	6 8 / 12	21
13				m		
14	21.10.2002	ALL	02.11.2006	m	4 1 / 12	18
14			03.12.2006	m	4 2 / 12	17
14			30.01.2007	m	4 3 / 12	19
14				m		
14				m		
14			20.03.2007	m	4 5 / 12	17
14			17.04.2007	m	4 6 / 12	18
14				m		
14			10.08.2007	m	4 10 / 12	
14			24.08.2007	m	4 10 / 12	19
15	09.11.1991	mesenchymaler Tumor	27.10.2006	m	15 1 / 12	56
15			16.11.2006	m	15 1 / 12	58
15			14.12.2006	m	15 1 / 12	58
15			12.01.2007	m	15 2 / 12	59
15				m		
15			27.02.2007	m	15 3 / 12	59
15			22.03.2007	m	15 4 / 12	58
15			12.05.2007	m	15 6 / 12	60

Patient Studiennr.	Geb.-Datum	Erkrankung	Datum der Werteerhebung	Geschlecht (m=1; w=2)	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]
16	25.07.1985	Osteosarkom	04.01.2007	w	21 6 / 12	53
16			25.01.2007	w	21 6 / 12	50
16			06.02.2007	w	21 7 / 12	51
17	22.06.1998	ALL	12.03.2007	w	8 8 / 12	26
17			30.03.2007	w	8 8 / 12	23
17			18.05.2007	w	8 10 / 12	26
17			07.06.2007	w	8 11 / 12	28
17			22.06.2007	w	9 1 / 12	28
17			05.07.2007	w	9 2 / 12	27
17			26.07.2007	w	9 2 / 12	28
17			09.08.2007	w	9 3 / 12	25
18	21.08.2003	ALL	06.03.2007	m	3 7 / 12	16
18			24.04.2007	m	3 8 / 12	15
18						
18						
18			16.07.2007	m	3 11 / 12	16
18						
19	06.01.1998	ALL	20.03.2007	m	9 2 / 12	57
19			24. 04.2007	m	9 3 / 12	50
19			22. 06.2007	m	9 4 / 12	48
19			28. 06.2007	m	9 5 / 12	49
19			13. 07.2007	m	9 6 / 12	
19			31. 07.2007	m	9 6 / 12	47
19			13.08.2007	m	9 7 / 12	
19				m		
19				m		
20	05.02.1994	ALL-Rezidiv	12.06.2007	m	12 6 / 12	58
20			29.06.2007	m		
20			20.07.2007	m	12 7 / 12	53
20			08.08.2007	m	12 8 / 12	
20			30.08.2007	m	12 8 / 12	56
20			24.09.2007	m	12 9 / 12	60
21	19.12.1999	Burkitt-NHL	09.09.2007	m	7 8 / 12	30
21			02.10.2007	m	7 9 / 12	30
21			25.10.2007	m	7 9 / 12	29
21			16.11.2007	m	7 10 / 12	32
21			07.12.2007	m	7 11 / 12	33
21						
22	06.12.1996	Ewing-Sarkom	06.06.2006	w	9 6 / 12	49
22			25.06.2006	w	9 6 / 12	42
22			17.07.2006	w	9 7 / 12	52
22			07.08.2006	w	9 8 / 12	49

Patient	Größe	Pcr	Clearance	GFR Schwartz	k = CC x Pcr/L	k=GFRxPcr/L
Studiennr.	[cm]	[mg/dl]	C= (Ucr x Sammelvol. X 1,73) / (Pcr X t X KOF) [ml/min]	c x L/Pcr [ml/min]		
1	92	0,29	161,3	174,45	0,51	0,16
1						
1	93	0,28	87,2	182,7	0,26	0,08
1	93	0,27	133	189,4	0,39	0,22
1						
1						
1	94	0,28	33,2	184,7	0,1	0,032
1						
2	191	0,74	352	180,7	1,36	1,67
2	191	0,66	455,3	202,6	1,57	0,57
2	191	0,87	136	153,7	0,62	0,43
2	191	0,64	137	208,9	0,46	0,56
2	191	0,66	99,5	202,6	0,34	0,43
3	180	0,62	188	203,2	0,65	0,68
3	181	0,7	135	181	0,52	0,54
3	177	0,8	162	155,8	0,73	0,78
3	178	0,87	73,8	143,2	0,36	0,39
3	178	0,91	94,7	136,9	0,48	0,54
4	128	0,44	104	160	0,36	0,24
4						
4	129	0,37	168	191,8	0,48	0,34
4						
4						
4						
4	128	0,41	126	171,7	0,4	0,29
4	129	0,4	126	177,4	0,39	0,29
5	161	0,82	111	137,4	0,57	0,43
5	160	0,52	206	236,9	0,67	0,49
5	160					
5	160	0,42	175	266,7	0,46	0,36
6	119	0,28	151	251,7	0,36	0,17
6	119	0,27	152	242,4	0,34	0,16
6	115	0,28	229	225,9	0,56	0,25
6	116	0,42	157	151,9	0,57	0,27
6	116	0,36	199	177,2	0,62	0,34
7	170	1,87	22,3	63,6	0,25	0,26
7	173	0,48	172,9	252,3	0,48	0,51
7	169	0,74	103	159,9	0,45	0,5
7	169	1,74	35,4	68,0	0,36	0,41
7	170	0,89	58,8	133,7	0,31	0,34
7	170	0,85	147,5	140	0,74	0,79
8	116	0,49	102	130,2	0,43	0,2
8	115	0,38	168	166,5	0,56	0,27
8	119	0,35	125	187	0,37	0,18
8	118	0,32	152	202,8	0,41	0,21
8						
8						
8	120	0,32	177,7	206,3	0,47	0,24
8	117	0,34	262,1	192,5	0,75	0,38
8	119	0,35	192,2	187	0,57	0,29
8	121	0,31	220,2	214,7	0,56	0,32

Patient	Größe	Pcr	Clearance	GFR Schwartz	k = CC x Pcr/L	k=GFRxPcr/L
Studiennr.	[cm]	[mg/dl]	C= (Ucr x Sammelvol. X 1,73) / (Pcr X t X KOF) [ml/min]	c x L/Pcr [ml/min]		
9	176	0,77	108	160	0,47	0,57
9	174	0,49	123	248,6	0,35	0,4
9	172	0,58	110	210	0,37	0,15
9						
9						
9						
9	172	0,66	125,3	182,4	0,48	0,58
9	174	0,54	208,6	225,6	0,65	0,78
9						
9	173	0,64	136,4	189,2	0,5	0,63
10	174	0,61	144,6	199,7	0,51	0,56
10	173	0,54	126	224,3	0,39	0,44
10	173	0,6	124	201,8	0,43	0,5
10	172	0,58	114	207,6	0,38	0,46
10	172	0,73	100	164,9	0,42	0,52
10	172	0,86	84,9	140	0,42	0,53
11	141	0,46	144	168,6	0,47	0,32
11	143	0,48	154	163,9	0,52	0,36
11	144	0,41	194,9	193,2	0,55	0,41
11	144	0,49	161,8	161,6	0,55	0,4
11	143	0,45	161,9	174,8	0,51	0,38
11	143	0,54	107,9	145,6	0,41	0,3
11						
11	147	0,4	139,8	202,1	0,38	0,3
12	164	0,28	215,3	322,1	0,34	0,33
12	164	0,56	82,2	161,1	0,28	0,25
12	164	0,48	108,1	187,9	0,32	0,27
12						
13	121	0,44	121,1	151,3	0,44	0,22
13						
13	125	0,11	473,6	625	0,42	0,21
13	125	0,38	143	180,9	0,43	0,22
13	125	0,2	190,4	343,8	0,3	0,15
13						
14	108	0,33	113,9	180	0,35	0,15
14	108	0,2	199,7	297	0,37	0,33
14	108	0,28	120,3	212,1	0,31	0,14
14						
14						
14	110	0,25	205,1	242	0,47	0,2
14	110	0,2	207,6	302,5	0,38	0,17
14						
14						
14	110	0,3	143,7	201,7	0,392	
15	168	0,7	137,2	168	0,57	0,54
15	168	0,61	158,1	192,8	0,57	0,54
15	173	0,84	106,2	144,2	0,52	0,5
15	171	0,58	125,5	206,4	0,43	0,41
15						
15	170	0,71	163,8	167,6	0,68	0,66
15	170	0,6	134,8	198,7	0,48	0,45
15	170	0,7	144,6	170	0,6	0,57

Patient	Größe	Pcr	Clearance	GFR Schwartz	k = CC x Pcr/L	k=GFRxPcr/L
Studiennr.	[cm]	[mg/dl]	C= (Ucr x Sammelvol. X 1,73) / (Pcr X t X KOF) [ml/min]	c x L/Pcr [ml/min]		
16	168	0,68	110,1	135,9	0,45	0,41
16	168	0,78	132,1	118,5	0,61	0,54
16	168	0,72	96,1	128,3	0,41	0,4
17	133	0,47	93,8	155,6	0,33	0,3
17	133	0,34	92,6	215,2	0,24	0,13
17	134	0,44	79,4	176,5	0,26	0,15
17	134	0,32	140,6	230,3	0,34	0,2
17	134	0,38	148,7	194,0	0,42	0,25
17	134	0,41	119,7	179,8	0,37	0,22
17	135	0,48	113,6	154,7	0,4	0,24
17	135	0,35	120,2	212,1	0,31	0,17
18	104	0,32	126,4	178,8	0,39	0,15
18	98	0,23	90,6	234,4	0,21	0,06
18						
18						
18	103	0,3	87,5	188,8	0,25	0,05
18						
19	168	0,58	49,1	159,3	0,17	0,16
19	170	0,42	94,9	222,6	0,23	0,21
19	170	0,4	196,3	233,8	0,46	0,4
19	171	0,48	142,6	196,0	0,4	0,35
19						
19	170	0,52	85	179,8	0,26	0,22
19	170	0,47	127,7	198,9	0,35	0,31
19						
19						
20	164	0,57	141,4	158,2	0,49	0,46
20						
20	166	0,46	97,8	198,5	0,27	0,25
20						
20	165	0,42	180,3	275	0,46	0,43
20	165	0,46	133,5	251,1	0,37	0,36
21	133	0,44	166,3	166,3	0,55	0,34
21	133	0,37	194,4	197,7	0,54	0,33
21	134	0,4	55,6	184,3	0,17	0,1
21	136	0,39	195,4	191,8	0,56	0,36
21	136	0,71	131,2	105,4	0,68	0,55
21						
22	158	0,54	142	160,9	0,49	0,42
22	160	0,73	98	120,6	0,45	0,36
22	160	0,74	67,6	118,9	0,31	0,28
22	160	0,49	205	179,6	0,63	0,54

Patient	GFR	BCM [kg]	ECM[kg]	Magermasse	Körperwasser	Körperfett	Körperfett
Studiennr.	MDRD-Formel	Muskelmasse,etc.	Knochen,Bgw.	[kg]	[l]	[kg]	[%]
1	460,7						
1							
1	479,8						
1	500,3						
1							
1							
1	646,6						
1							
2	148,1	33,7	27,8	61,5	44,2	20,5	25
2	167,1	32,3	29,2	61,6	45,1	19,1	23,7
2	121,5						
2	173,1	34,5	32,5	67	49	18	21,2
2	167,1	32,8	31,8	64,6	47,3	20,4	23,9
3	183,9						
3	159,9	26	28,1	54,1	37	12,1	18,3
3	137,1	27	29,6	56,6	38,1	10,9	16,1
3	124,4						
3	118,1	29,8	26,2	56	40,4	18,9	25,2
4	239,8			25,8	20,6	11,7	31,1
4							
4	292,9			29,9	23,3	12,9	30,1
4							
4							
4							
4	260,1				23,5		
4	267,7			29,1	23,5	14,6	33,4
5	136,9			31,8	21,8	5,3	14,2
5	231,5			33,1	22,6	5,4	14
5				31,9	22,5	7,1	18,3
5	289,0			33,4	24	8,9	21
6	582,9			24,8	22,6	5,4	14
6	607,9			16,5	12,4	3,5	17,1
6	582,9			16,5	12,2	2,9	15
6	365,1			24,8	14,5		
6	436,2						
7	50,8	25,8	28,2	54,1	38,3	15,9	22,8
7	244,1	22,8	28,1	50,9	37,9	20	28,2
7	164,5						
7	54,6						
7	118,3	27,7	27,6	55,3	41	21,7	28,1
7	124,8	28,6	30	58,5	42,8	15,5	20,9
8	237,3			17,3	12,5	2,4	12,3
8	409,8						
8	450,6			17,9	13,5	4,4	19,5
8	370,8			19,7	14	2,8	12,4
8							
8							
8	370,8			20,2	13,9	1,8	8,3
8	465,9			19,4	14,1	3,6	15,4
8	334,3			20,3	14,3	2,7	11,5
8							

Patient	GFR	BCM [kg]	ECM[kg]	Magermasse	Körperwasser	Körperfett	Körperfett
Studiennr.	MDRD-Formel	Muskelmasse,etc.	Knochen,Bgw.	[kg]	[l]	[kg]	[%]
9	143,2	27,6	36,7	64,3	47,9	26,7	29,3
9	241,3	18,7	34,6	53,3	42	28,1	34,5
9	198,7	24,8	32,6	57,5	44,2	27,5	32,4
9							
9							
9							
9	171,1	26,9	34,7	61,6	47,6	30,4	33,1
9	215,7	22,3	28,5	50,8	43,3	36,2	41,6
9							
9							
10	187,4	21,7	30,9	52,6	39,5	22	29,5
10	215,7	21,9	38,8	60,7	42,6	17,3	22,2
10	191,0						
10	198,7	24,1	36,7	60,8	46	27,2	30,9
10	152,3						
10	126,1	25,8	35,5	61,3	48,2	32,7	34,8
11	285,6			28,1	20,6	7,9	21,8
11	271,9			29,5	22,3	10,5	26,3
11	326,1			31,9	22,9	8,1	20,2
11				32,2	23	7,7	19,2
11				33,1	23,1	6,9	17,3
11							
11							
11	335,5						
12	496,7						
12	223,2						
12	266,7						
12							
13	333,4			18,4	13,5	3,6	16,2
13							
13	1651,1			17,5	13	3,5	16,7
13				18,4	13,3	3	14,1
13							
13							
14	504,6						
14							
14							
14							
14							
14							
14							
14							
14							
14							
15	162						
15	189,9			51,8	35,2	10,6	16,9
15				46,1	31,1	8,9	16,1
15							
15							
15	159,4						
15	193,5						
15							



Patient	GFR	BCM [kg]	ECM[kg]	Magermasse	Körperwasser	Körperfett	Körperfett
Studiennr.	MDRD-Formel	Muskelmasse,etc.	Knochen,Bgw.	[kg]	[l]	[kg]	[%]
16							
16							
16							
17	284,6						
17	413,5						
17							
17							
17							
17							
17							
17							
18	554,3						
18							
18							
18							
18							
18							
19							
19							
19							
19							
19							
19							
19							
19							
19							
20							
20							
20							
20							
20							
20							
21							
21							
21							
21							
21							
21							
22							
22							
22							
22							

## ***Lebenslauf***      ***Isabel Havermann***

---

**Geburtsdatum/-ort:** 16.05.1984 / Ostercappeln

**Wohnort:** Kielortallee 21; 20144 Hamburg

**Familienstand:** ledig

**Konfession:** römisch-katholisch

### **Schulbildung:**

1990 - 1994	Grundschule Osterfeine
1994 - 1996	Orientierungsstufe Damme
1996 - 2003	Allgemeines Gymnasium Damme, Abitur

### **Studium:**

10/2003-11/2009	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
10/2003-08/2005	Vorklinischer Studienabschnitt und 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2005-07/2008	Klinischer Studienabschnitt Famulaturen - Kinderklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel - Anästhesiologische Abteilung des St. Marienhospitals Damme - Gynäkologische Klinik des St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen - Allgemeinärztliche Gemeinschaftspraxis Gesundheitszentrum Damme, Lehrpraxis der Medizinischen Hochschule Hannover
08/2008-07/2009	Studentin im Praktischen Jahr 1. Tertial: Innere Medizin, Kantonsspital Laufen, Schweiz 2. Tertial: Chirurgie, Kreiskrankenhaus Rendsburg 3. Tertial: Dermatologie, Universitätsklinik Kiel
11/2009	Abschluss des Studiums mit dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**weitere universitäre Aktivitäten:**

- mehrmalige Tätigkeit als Tutorin des Praktikums zur Einführung in die klinische Medizin im vorklinischen Studienabschnitt
- Stipendiatin im Rahmen der Förderung der Ableistung des Praktischen Jahres im Ausland; ausgeschrieben vom Dekanat Medizin, Universität Kiel

**beruflicher Werdegang:**

02/2010-10/2010	Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Innere Medizin, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
10/2010-09/2011	Ärztin in Weiterbildung im Fach Dermatologie im Dermatologikum Hamburg; Schwerpunkt Dermatochirurgie
Seit 10/2011	Ärztin in Weiterbildung in der Universitätsklinik Kiel, UK-SH Campus Kiel

**Veröffentlichungen:**

09/2010	Postervortrag der Dissertationsarbeit im Rahmen der 106. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in Potsdam zum Thema: „Über die Eignung der Schwartz-Formel zur Bestimmung der Kreatininclearance in der pädiatrischen Onkologie“
---------	--

**außerberufliche Aktivitäten:**

- Sport, insbesondere Handball, Radfahren und Segeln
- Sprachkenntnisse: Englisch, Französisch

Hamburg, den 06.12.2011

---

Isabel Havermann